



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
**Faculdade de Medicina Veterinária**

ASPETOS ECOGRÁFICOS DAS ADRENAIS NA CISTITE IDIOPÁTICA FELINA

PATRÍCIA ALEXANDRA DOS ANJOS FERNANDES

CONSTITUIÇÃO DO JURI

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Maria Constança Matias Ferreira Pomba

ORIENTADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

2019

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
**Faculdade de Medicina Veterinária**

ASPETOS ECOGRÁFICOS DAS ADRENAIS NA CISTITE IDIOPÁTICA FELINA

PATRÍCIA ALEXANDRA DOS ANJOS FERNANDES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JURI

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Maria Constança Matias Ferreira Pombo

ORIENTADOR

Doutora José Henrique Duarte Correia

2019

LISBOA

*“Remember to look up at the stars and not down at your feet. Try to make sense of what you see and wonder about what makes the universe exist. Be curious. And however difficult life may seem, there is always something you can do and succeed at. It matters that you don't just give up.”*

— Stephen Hawking





## AGRADECIMENTOS

Queria começar por agradecer aos meus pais e à minha irmã, por todo o apoio ao longo deste curso e da minha vida. Por celebrarem as minhas vitórias comigo e terem sempre uma palavra quando algo corria menos bem. Sem vocês nada disto teria sido possível! Pai, apesar de não teres estado presente até ao final desta aventura, sei que olhaste por mim aí de cima e serás sempre o meu herói!

Ao meu namorado, Samuel, por não me deixares desistir, por todo o apoio e companheirismo.

Aos meus amigos da faculdade que me acompanharam ao longo destes anos, por todos os momentos partilhados, desde as maluquices, até aos momentos de apoio pré-exame. Cristina, Inês Machado, Inês Oliveira, Patrícia, Vanessa, Luís, Joana, Adriana, um especial obrigada a vocês!

Luís, Cláudia, Joana e aos restantes colegas de estágio pela partilha de conhecimentos, pelos momentos de pânico, pelas risadas que foram fundamentais.

Aos meus grandes amigos Cláudia, João, Sara, Fanan e Mariana. Vocês foram incansáveis!

À minha equipa de voleibol que tanto me aturou, ouvia as minhas histórias do curso e me ajudava a abstrair de dias menos bons!

Obrigada a todos os médicos e enfermeiros do hospital pela partilha de conhecimento e boa disposição ao longo dos 6 meses de estágio!

À Dra Joana Pontes pela disponibilidade, por toda a ajuda na recolha de casos, pela simpatia, pela partilha de conhecimentos científicos. Um modelo a seguir! Sem si não teria sido possível!

Por último, gostava de agradecer às pessoas que aceitaram ajudar-me nesta última etapa do curso. À Dra Ana Filipe por ser sempre incrível, incansável, por toda a ajuda e partilha de conhecimentos ao longo do estágio, por me pôr sempre à vontade para dizer disparates, por puxar por mim mesmo depois de acabar o estágio e pela amizade. Devo-te muito e acredita que tu nunca serás esquecida! Espero vir a ser metade da médica que tu és e sei que posso sempre contar contigo no futuro! De novo, obrigada! Ao Professor José Henrique Correia, o meu orientador, um muito obrigada por me ter aceite como orientanda, por estar sempre disponível para me ajudar mesmo quando eu andava mais desaparecida, por me receber sempre com simpatia, pela partilha de conhecimentos.

## RESUMO

---

A cistite idiopática felina (CIF) é uma doença crónica de origem multifatorial que afeta maioritariamente gatos entre os 2 e os 6 anos de idade e cujos sinais clínicos são exacerbados pelo stress. A resposta fisiológica ao stress inclui a ativação da hipófise anterior, originando a libertação de ACTH que, por sua vez, vai estimular o córtex da adrenal a produzir cortisol. Enquanto que em gatos saudáveis, o *outflow* simpatoneural é restringido pelo *output* adrenocortical, nos felídeos domésticos com CIF tal não acontece, uma vez que a estimulação do sistema de resposta ao stress não é acompanhada pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

O presente estudo teve como objetivos verificar se as adrenais dos gatos com CIF evidenciam alterações ecográficas e comparar as suas dimensões com as de felídeos domésticos saudáveis. Para tal, compreendeu 20 indivíduos (n=20) da espécie *Felis catus* divididos em dois grupos: um grupo controlo (GC) com 10 animais saudáveis (n=10) e um grupo de estudo (GE) com 10 animais com CIF (n=10) analisados no HEV-FMV. Não se verificaram alterações das adrenais do GE a nível ecográfico nem diferenças estatisticamente significativas entre as dimensões das adrenais esquerda e direita dos GC e GE.

**Palavras-chave:** *Cistite idiopática felina, stress, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, adrenais, ecografia.*

## ABSTRACT

---

Feline idiopathic cystitis (FIC) is a chronic disease of multifactorial origin that affects mostly cats between 2 and 6 years of age and whose clinical signs are exacerbated by stress. The physiological response to stress includes the activation of the anterior pituitary, leading to the release of ACTH which, in turn, will stimulate the adrenal cortex to produce cortisol. While in healthy cats sympatoneural outflow is restricted by adrenocortical output, in felines with FIC this does not happen, since the stimulation of the stress response system is not accompanied by activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

The aim of the present study was to verify if the adrenals of the cats with FIC evidenced ultrasound alterations and to compare their dimensions with those of healthy domestic felines. The study comprised 20 individuals (n = 20) of the *Felis catus* species divided into two groups: a control group (GC) with 10 healthy animals (n = 10) and a study group (GE) with 10 animals with FIC (n = 10) analyzed in HEV-FMV. There were no ultrasound alterations of the adrenal glands of the animals in the GE nor any statistically significant differences between the left and right adrenal dimensions of GC and GE.

**Key-words:** *Feline idiopathic cystitis, stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, adrenal, ultrassound.*



## Índice

<b>Agradecimentos</b> .....	i
<b>Resumo</b> .....	ii
<b>Abstract</b> .....	iii
<b>Índice</b> .....	iv
<b>Índice de Figuras</b> .....	vi
<b>Índice de Tabelas</b> .....	vii
<b>Índice de Gráficos</b> .....	ix
<b>Lista de Abreviaturas e Símbolos</b> .....	x
<b>Parte I. Relatório de estágio curricular</b> .....	1
<b>Introdução</b> .....	4
<b>Parte II. Revisão bibliográfica</b> .....	5
1. Epidemiologia .....	5
2. Fatores de predisposição .....	5
2.1. Fatores de predisposição internos .....	5
2.2. Fatores externos ou ambientais .....	5
3. Fisiologia do Sistema de Resposta ao Stress .....	6
4. Fisiopatologia .....	6
4.1. Sistema Nervoso .....	6
4.2. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal .....	8
4.3. Bexiga .....	10
4.3.1. Alterações de Função de Barreira .....	10
4.3.1.1. Mucosa .....	10
4.3.1.1.1. Urotélio .....	11
4.3.1.1.2. Camada de Glicosaminoglicanos .....	12
4.3.1.2. Submucosa .....	13
4.3.1.3. Músculo detrusor .....	13
4.3.2. Alterações sensitivas .....	14
5. Sinais clínicos .....	17
6. Diagnóstico .....	18
6.1. Anamnese .....	19

6.2. Exame físico .....	19
6.3. Avaliação Laboratorial .....	21
6.3.1. Hematologia e bioquímica sérica .....	21
6.3.2. Avaliação de citocinas séricas .....	21
6.3.3. Urianálise .....	22
6.3.3.1 Propriedades físicas .....	22
6.3.3.2 Propriedades químicas .....	23
6.3.3.3. Análise de sedimento .....	23
6.3.4. Urocultura .....	24
6.3.5. Quantificação de proteínas na urina .....	24
6.3.6. Histopatologia .....	25
6.4. Medição do stress em gatos .....	25
6.4.1. Medição fisiológica do stress .....	25
6.4.1.1. Cortisol plasmático .....	26
6.4.1.2. Cortisol sérico .....	27
6.4.1.3. Cortisol salivar .....	27
6.4.1.4. Rácio cortisol-creatinina urinário (RCCU) .....	27
6.4.1.5. Metabolitos de cortisol fecais .....	28
6.4.1.6. Cortisol capilar .....	28
6.4.1.7. Sistema imunitário .....	29
6.4.2. Medição do stress através do comportamento .....	30
6.4.2.1. Comportamentos de doença para medição do stress .....	30
6.4.2.2. Cat-Stress-Score (CSS) .....	30
6.5. Imagiologia do trato urinário .....	31
6.5.1. Radiografia .....	31
6.5.2. Cistografia .....	31
6.5.3. Ecografia .....	32
6.5.4. Cistoscopia .....	34
6.5.5. Avaliação urodinâmica .....	35
7. Tratamento .....	35
7.1. MEMO .....	36
7.1.1. Enriquecimento ambiental e redução do stress .....	36
7.1.2. Comportamento alimentar .....	39

7.1.3. Brinquedos/ Pressas .....	40
7.1.4. Caixas de areia .....	41
7.1.5. Gestão de conflitos .....	42
7.1.5.1. Interação com outros gatos .....	42
7.1.5.2. Interação com pessoas .....	43
7.2. Feromonas .....	44
7.3. Fármacos .....	45
7.3.1. Glicosaminoglicanos .....	45
7.3.2. Analgésicos e anti-inflamatórios .....	46
7.3.3. Antidepressivos tricíclicos .....	46
7.3.4. Inibidores da recaptação da serotonina .....	47
7.3.5. Anticolinérgicos .....	48
7.3.6. Antiespasmódicos .....	48
7.3.7. Agentes antimicrobianos .....	49
7.4. Recurso à medicina complementar- Acupuntura .....	49
<b>Parte III. Avaliação ecográfica comparativa das adrenais de gatos com CIF e saudáveis.....</b>	<b>50</b>
1. Objetivos .....	50
2. Materiais e Métodos .....	50
3. Resultados .....	51
3.1. Caracterização da amostra .....	51
3.2. Comparação dos resultados obtidos no GC e GD .....	52
4. Discussão .....	54
4.1. Limitações do estudo .....	57
5. Conclusão .....	58
<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>59</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>82</b>
Anexo I .....	84
Anexo II .....	85

## Índice de Figuras

Figura 1. Representação esquemática do sistema noradrenérgico .....	7
Figura 2. Síntese de catecolaminas .....	8
Figura 3. Desequilíbrio entre o sistema neuroendócrino de gatos com CIF.....	9
Figura 4. Esquema representativo de uma bexiga de gato saudável e de uma bexiga de gato com CIF crónica .....	12
Figura 5. Localização dos nervos aferentes e dos seus recetores .....	15
Figura 6. Abordagem diagnóstica aos animais com sinais do trato urinário inferior.....	18
Figura 7. Escala de dor aguda felina .....	20
Figura 8. Tira urinária de reagentes colorimétricos e embalagem de tiras urinárias com a escala padrão para interpretação visual dos resultados .....	23
Figura 9. Imagem da bexiga e estruturas anatómicas adjacentes .....	32
Figura 10. Ecografia em corte longitudinal da bexiga, com conteúdo anecogénico .....	33
Figura 11. Ecografia em corte transversal da bexiga .....	33
Figura 12. Ecografia em corte sagital de uma bexiga normal de gato .....	33
Figura 13. Imagem citoscópica da bexiga de um felídeo com CIF, onde se podem observar glomerulações .....	35
Figura 14. Gato em local elevado, para controlar o ambiente de cima .....	37
Figura 15. Arranhador vertical em local exterior .....	38
Figura 16. Transportadora como local seguro para o felídeo .....	38
Figura 17. Deposição de feromonas na parede .....	38
Figura 18. Exemplo de brinquedo (pirâmide de cartão) que estimula o comportamento predatório natural .....	39
Figura 19. Brinquedo que mimetiza presa e que o gato consegue manipular com as patas e boca .....	41
Figura 20. Gatos a dormir juntos .....	43
Figura 21. <i>Allogrooming</i> .....	43
Figura 22. Gato a demonstrar que quer interação com uma pessoa .....	44
Figura 23. Gato a demonstrar que quer interação com uma pessoa .....	44

## Índice de Tabelas

Tabela 1. Número de horas realizadas nos serviços hospitalares.....	1
Tabela 2. Permeabilidade do urotélio e recaptção dos constituintes da urina .....	11
Tabela 3. Sinais clínicos mais comuns na CIF.....	17
Tabela 4. Substâncias antiespasmódicas .....	48
Tabela 5. Resultados dos gatos saudáveis .....	52
Tabela 6. Resultados dos gatos com CIF .....	52
Tabela 7. Estatística descritiva das adrenais esquerdas do GC e GE .....	53
Tabela 8. Estatística descritiva das adrenais direitas do GC e GE .....	53
Tabela 9. Diferença das dimensões da adrenal esquerda entre o GE e GC, segundo o teste <i>Wilcoxon</i> .....	54
Tabela 10. Diferença das dimensões da adrenal direita entre o GE e GC, segundo o teste <i>Wilcoxon</i> .....	54

## **Índice de Gráficos**

Gráfico 1. Representação gráfica das dimensões das adrenais esquerdas do GC e GE ..... 53

Gráfico 2. Representação gráfica das dimensões das adrenais direitas do GC e GE ..... 53

## Lista de abreviaturas e símbolos

= - Igual

% - Por cento

+ - Mais

± - Mais ou menos

< - Menor

A- Anos

ACTH- Hormona Adrenocorticotrófica

ADC- Adrenal Direita GC

ADD- Adrenal Direita GD

AEC- Adrenal Esquerda GC

AED- Adrenal Esquerda GD

ATP- Adenosina Trifosfato

CI- Cistite Intersticial

CIF- Cistite Idiopática Felina

CRF- Fator Libertador de Corticotrofina (traduzido do inglês *Corticotropin-releasing Factor*)

CXCL-12- Ligando da Quimiocina CXC-12

DUE- Densidade Urinária Específica

Drt- Direita

Esq- Esquerda

F- Fêmea

FeLV- Vírus da Leucemia Felina

FFF3- Fração F3 da Feromona Facial Felina

FIC- Feline Idiopathic Cystitis

FIV- Vírus da Imunodeficiência Felina

Flt3L- Ligando da Tirosina Quinase 3 Semelhante a FMS (traduzido do inglês *FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Ligand*)

FLUTD- Doença do trato urinário distal felídeo (traduzido do inglês *Feline Lower Urinary Tract Disease*)

FUS- Síndrome Urológico Felídeo (traduzido do inglês *Feline Urological Syndrome*)

GAG- Glicosaminoglicano

GC- Grupo de Controlo

GD- Grupo de Estudo

GP-51- Glicoproteína 51

HEV- FMV- Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária

HHa- Hipotálamo-Hipófise-Adrenal  
IA- Insuficiência adrenal  
IAR- Insuficiência Adrenal Relativa  
IL-12- Interleucina-12  
IL-18- Interleucina-18  
INF—γ- Interferão Gama  
ITU- Infecção do Trato Urinário  
LL- Latero-Lateral  
LUT- Trato urinário distal (traduzido do inglês *Lower Urinary Tract*)  
LUTS- Sinais do trato urinário distal (traduzido do inglês *Lower Urinary Tract Symptoms*)  
NAG- N-Acetil-Glucosamina  
M- Macho  
MEMO- Modificação Ambiental Multimodal (traduzido do inglês *Multimodal Environmental Modification*)  
MIMV- Mestrado Integrado em Medicina Veterinária  
NGF- Fator de Crescimento Nervoso (traduzido do inglês *Nerve Growth Factor*)  
NK- *Natural Killer*  
N:L- Rácio Neutrófilos/ Linfócitos  
NO- Monóxido de Azoto  
PAAF- Punção Aspirativa com Agulha Fina  
PPS- Polissulfato de Pentosano  
SNA- Sistema Nervoso Autônomo  
SNS- Sistema Nervoso Simpático  
SP- Substância P  
SRS- Sistema de Resposta ao Stress  
TC- Tomografia Computorizada  
TCA's- Antidepressivos Tricíclicos  
TTF2- Fator Trefoil 2  
TRP- Recetor de Potencial Transiente (traduzido do inglês *Transient Receptor Potential*)  
TRPV1- Recetor de Potencial Transiente Vanilóide tipo 1 (traduzido do inglês *Transient Receptor Potential Vanilloid type 1*)  
UIC- Unidade de Infetocontagiosas  
UPC- Rácio Proteína/ Creatinina Urinário  
VD- Ventro-Dorsal





## Parte I. Relatório do estágio curricular

---

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) foi realizado no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária (HEV-FMV) da Universidade de Lisboa, no período compreendido entre 6 de fevereiro de 2017 e 4 de agosto de 2017, perfazendo um total de 1193 horas investidas, excluindo todas as horas extraordinárias despendidas voluntariamente. As atividades foram desenvolvidas de acordo com o escalonamento rotativo atribuído e incluiu turnos diurnos e noturnos em dias úteis, fins de semana e feriados dentro da clínica de animais de companhia e exóticos, incluindo os serviços de medicina interna, internamento, imagiologia, cirurgia e a unidade de doenças infetocontagiosas (UIC). As horas despendidas em cada serviço encontram-se na tabela 1 e todas as atividades desenvolvidas foram acompanhadas e supervisionadas pelo corpo clínico do hospital, nomeadamente médicos, enfermeiros e auxiliares e alguns professores.

Serviço	Horas
Medicina geral e de especialidade	800
Internamento	228
Imagiologia	24
Cirurgia	136
UIC	5
Total	1193

Tabela 1- Número de horas realizadas nos serviços hospitalares

### Serviço de medicina geral

Neste serviço, foi possível acompanhar consultas de medicina preventiva e de outras especialidades, tais como medicina interna, medicina de animais exóticos, cardiologia, dermatologia, endocrinologia, gastroenterologia, neurologia, odontologia, oftalmologia, oncologia, ortopedia, traumatologia, cirurgia e reprodução. Houve a oportunidade de receber os animais, iniciar a consulta, recolhendo a história pregressa e anamnese, realizar um exame físico detalhado a cada paciente e discutir os casos clínicos em termos de diagnósticos diferenciais, exames complementares, abordagem terapêutica e tratamento com o médico veterinário responsável. O serviço de medicina geral possibilitou a aquisição de competências práticas, através da realização de diversos procedimentos médicos, nomeadamente na preparação e administração de fármacos por diferentes vias, colheita de amostras sanguíneas e urina,

colocação de catéteres e sistemas de venoclise, realização de citologias auriculares e cutâneas, bem como de citologias através de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e acompanhamento dos pacientes aquando da realização de exames complementares de diagnóstico. Este serviço permitiu ainda um envolvimento na preparação de quimioterápicos e respetiva sessão de quimioterapia. Desta forma, foi possível desenvolver um melhor raciocínio clínico e capacidade de comunicação.

### **Serviço de internamento**

O serviço de internamento compreendia a realização de turnos de 12 horas, diurnos ou noturnos, em dias úteis, fins-de-semana ou feriados. No início de cada turno, é feita a passagem de casos clínicos da equipa responsável para a nova equipa, incluindo médicos, enfermeiros, auxiliares e o estagiário atribuído ao internamento. Os estagiários escalonados para este serviço desempenham diversas funções, nomeadamente participação na discussão de casos clínicos, na monitorização dos parâmetros clínicos dos animais internados, preparação da medicação e sua administração por via parentérica, entérica e tópica, instalação e controlo de taxas de fluidoterapia, realização de colheita de amostras biológicas, mudanças de pensos, colocação de sondas nasoesofágicas, acompanhamento dos animais aquando da realização de exames imagiológicos, higienização das instalações e passeio dos animais. Nos turnos noturnos os estagiários também estão encarregues da monitorização dos animais presentes na UIC, bem como da preparação e administração de medicação e restantes procedimentos que fossem necessários.

### **Serviço de imagiologia**

O serviço de imagiologia do HEV proporciona o acesso a várias técnicas de diagnóstico, das quais se salientam a radiografia, a tomografia computadorizada (TC) e a ecografia, e, durante o período de estágio, houve a oportunidade de desempenhar funções nas três áreas. Aquando da realização de radiografias, foi possível participar no posicionamento dos animais, escolha da janela de incidência, disparo do raio X e interpretação e discussão das imagens obtidas. Na realização de TC também houve a possibilidade de auxiliar em diversas funções, nomeadamente na sedação e anestesia dos doentes, posicionamento, recobro e interpretação e discussão das imagens obtidas. Na ecografia os estagiários podem observar e realizar ecografias transabdominais e ecocardiografias, acompanhando alguns casos clínicos e reavaliações ecográficas.

### **Serviço de cirurgia**

No serviço de cirurgia foi possível participar nas seguintes atividades: admissão dos animais e avaliação dos requisitos pré-cirúrgicos; preenchimento da ficha de internamento de cada animal; cateterização venosa e início de fluidoterapia; preparação e administração dos fármacos, intubação endotraqueal, monitorização anestésica, tricotomia do local cirúrgico e respetiva assépsia. No bloco cirúrgico realizou-se alternadamente as tarefas de cirurgião, de ajudante de cirurgião, de anestesista e de circulante. As cirurgias presenciadas foram na sua maioria de tecidos moles, tendo, no entanto, também assistido a cirurgias ortopédicas, oftalmológicas, dentárias e de neurocirurgia. Ainda no serviço de cirurgia foram presenciados alguns procedimentos na área de endoscopia. Terminando a cirurgia, a estagiária tinha como função acompanhar o doente no recobro e no internamento, participando ainda na comunicação aos tutores do término da cirurgia, o agendamento da nota de alta e discussão do plano terapêutico pós-cirúrgico. Neste serviço, foram acompanhadas cirurgias de todos os cirurgiões do HEV-FMV.

### **Serviço na unidade de doenças infetocontagiosas**

A existência da UIC permite o isolamento de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de doença infetocontagiosa, com o objetivo de restringir os agentes patogénicos a um ambiente isolado das restantes áreas do hospital. Nesta área, as competências desenvolvidas foram semelhantes às adquiridas no serviço de internamento, havendo, no entanto, um cuidado acrescido a nível da biossegurança. Assim sendo, o contacto com os animais é feito obrigatoriamente com equipamentos de protecção individual, nomeadamente luvas, bata, máscara, touca e pés descartáveis. Após o contacto com o animal, devem ser depositados nos contentores apropriados, por forma a limitar a disseminação de agentes infecciosos.

Em suma, o estágio no HEV-FMV permitiu desenvolver competências em diversas áreas e acompanhar uma grande variedade de casos clínicos dentro das várias especialidades.

## Introdução

---

A doença do trato urinário distal felídeo (FLUTD), anteriormente conhecida como síndrome urológico felídeo (FUS), é uma doença comum em gatos domésticos (*Felis silvestris catus*), afetando aproximadamente 7% a 8% desta população (Burns, 2014). Gatos com FLUTD apresentam sinais clínicos de disfunção do trato urinário distal (LUTS) (Buffington, 2011), que podem surgir de forma aguda ou crónica (Westropp, 2008). É diagnosticada cistite idiopática felina (CIF), após exclusão de outras doenças que causem LUTS, como urolitíase, infeção bacteriana, defeitos anatómicos e tumores (Lew-Kojrys *et al.*, 2017). Os sinais clínicos destes animais são frequentemente exacerbados por circunstâncias stressantes (Buffington *et al.*, 1996), o que sugere o envolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e do sistema nervoso simpático (SNS) (Buffington & Pacak, 2001).

A CIF tem várias características em comum com a cistite intersticial (CI) humana (Lavelle *et al.*, 2000), tais como sinais clínicos semelhantes e o facto de se tratar de doenças crónicas com tendência para recorrência (Keay *et al.*, 1997). Estes pacientes apresentam muito frequentemente outras doenças concomitantes, razão pela qual têm começado a surgir termos mais abrangentes para estas doenças. No caso das pessoas com CI foram sugeridos os termos “síndrome medicamente inexplicável” (Schur *et al.*, 2007), “síndrome somática funcional” (Ablin & Clauw, 2009) ou “síndrome sensitiva central” (Yunus, 2008) para descrever as múltiplas alterações observadas. No caso dos gatos, foi proposto o termo “Síndrome de Pandora” para descrever gatos com LUTS crónicos e recorrentes com a presença concomitante de outras doenças. Buffington (2011) explica que esta nómima é a que melhor se aplica, numa analogia com a caixa de Pandora da mitologia grega, fonte de todos os males, face à multiplicidade de órgãos afetados e de graves afeções inexplicavelmente encontradas nestes pacientes.

### 1. Epidemiologia

A FLUTD é uma doença comum em gatos domésticos, afetando aproximadamente 7% a 8% destes felídeos domésticos (Burns, 2014). A CIF é um diagnóstico de exclusão e representa aproximadamente 65% dos casos de FLUTD, sendo o diagnóstico mais comum (Kruger *et al.*, 2014). Seguem-se a presença de cálculos urinários, os tampões uretrais, a infecção do trato urinário (ITU), os defeitos anatómicos, as alterações comportamentais e as neoplasias (Westropp, 2007). Em 2009 foi realizado um estudo retrospectivo em Portugal para avaliar as causas mais comuns de FLUTD, no qual se identificou a CIF como a causa mais comum, abrangendo 62% da casuística, seguido de litíase urinária (15,2%), ITU (12%) e tampões uretrais (4,3%) (Pinheiro, 2009).

### 2. Fatores de predisposição

#### 2.1. Fatores de predisposição internos

A CIF afeta maioritariamente gatos entre os 2 e os 6 anos (Burns, 2014), não sendo comum em animais com idade inferior a um ano ou superior a 10 anos (Hostutler *et al.*, 2005) e pode afetar igualmente felídeos domésticos do sexo masculino e feminino (Cameron *et al.*, 2004). De acordo com vários autores, o peso corporal excessivo também é um fator de risco (Cameron *et al.*, 2004; Defauw *et al.*, 2011; Stella *et al.*, 2011). Segundo Buffington *et al.* (2007), a esterilização também constitui um fator predisponente, sendo a idade em que é realizada indiferente para o desenvolvimento de CIF e, de acordo com Cameron *et al.* (2004), machos com *pedigree* e pêlo comprido apresentam maior propensão a desenvolver CIF. No entanto, Defauw e colaboradores (2011) não encontraram associação entre a raça, comprimento do pêlo ou esterilização.

#### 2.2. Fatores externos ou ambientais

Foram realizados vários estudos por forma a identificar os fatores predisponentes para o desenvolvimento de CIF, tendo sido identificadas as seguintes causas: confinamento interior, atividade reduzida, baixo consumo de água, presença de vários gatos na casa e conflitos entre eles, alterações na dieta, número reduzido de caixotes de areia e grandes alterações no ambiente, nomeadamente mudança de habitação ou introdução de novos animais ou pessoas na casa (Cameron *et al.*, 2004; Defauw *et al.*, 2011; Stella *et al.*, 2011). Os gatos com um estilo de vida *outdoor* também podem ser afetados, especialmente se a densidade populacional da zona for elevada (Buffington *et al.*, 2006a).

### 3. Fisiologia do Sistema de Resposta ao Stress

Segundo Cannon (1929), o termo homeostasia refere-se a um conjunto de processos fisiológicos coordenados que, entre si, mantêm um equilíbrio interno constante do organismo. Quando a homeostase de um organismo é comprometida, são ativados mecanismos alostáticos (adaptativos), cujo objetivo é restabelecê-la (Stella & Buffington, 2014). A homeostase de um organismo pode ser afetada por fatores stressantes, levando à ativação do sistema de resposta ao stress (SRS). Este sistema inicia-se com a libertação do fator libertador de corticotropina (CRF) pelo hipotálamo, com consequente estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Deste modo, há ativação da hipófise anterior, com posterior libertação de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e estimulação do córtex adrenal, de forma a produzir glucocorticóides, sendo o cortisol o principal (Westropp & Buffington, 2004). O aumento dos níveis destes corticoesteróides eleva a resistência do organismo e permite uma melhor adaptação ao stress. Adicionalmente, estes ativam a libertação de glucose do fígado, elevando os níveis sanguíneos deste monossacarídeo, que facilita a resposta de fuga ou luta (traduzido do inglês ‘*flight or fight*’). Os glucocorticóides também são potentes inibidores da resposta imunitária e da inflamação, moderando a produção de prostaglandinas e de citocinas inflamatórias.

O CRF vai ainda ativar o *Locus Coeruleus* (LC) no tronco cerebral, mais precisamente na ponte, resultando numa ativação do SNS e consequente produção de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina). As catecolaminas aumentam o *output* cardíaco e a pressão arterial, melhoram o suprimento sanguíneo a nível dos músculos esqueléticos e atuam de forma sinérgica com os glucocorticóides de forma a elevar os níveis de glucose sanguíneos (Fink, 2016).

Desta forma conclui-se que o SRS é mediado por duas vias principais, sendo elas o sistema nervoso autónomo (SNA), especialmente o SNS, e o eixo HHA (Romero & Butler, 2007).

### 4. Fisiopatologia

#### 4.1. Sistema Nervoso

O LC está envolvido em funções como vigília, excitação e analgesia (Reche & Buffington, 1998) e a sua ativação constitui uma das etapas da resposta fisiológica ao stress. Este contém o maior número de neurónios noradrenérgicos e é a fonte mais importante de norepinefrina (NE) no sistema nervoso central (SNC) dos gatos (Stanford, 1995). Os neurónios presentes no LC são relativamente inativos durante períodos de pouco stress, mas durante épocas de ansiedade, a atividade destes intensifica-se (Westropp *et al.*, 2006), originando um aumento regional do *turnover* e libertação de NE nas regiões cerebrais que são inervadas por si, nomeadamente o

córtex cerebral, hipocampo, hipotálamo e amígdala (figura 1). Nos felídeos com CIF, a atividade do LC parece estar aumentada, uma vez que Westropp e colaboradores (2006) verificaram um aumento dos níveis de NE no LC destes animais. Adicionalmente, de acordo com estudos realizados *in vitro* (Buffington *et al.*, 2002) e *in vivo* (Westropp *et al.*, 2007), estes gatos possuem uma dessensibilização dos recetores  $\alpha 2$ -adrenérgicos, devido a estimulação crónica. Os recetores  $\alpha 2$ -adrenérgicos do LC têm a função de inibir a libertação de catecolaminas a nível central e os recetores  $\alpha 2$ -adrenérgicos a nível da medula espinal inibem a transmissão do *input* nociceptivo para o cérebro (Zhang & Bai, 2014), contribuindo, deste modo, para a manutenção de níveis elevados de catecolaminas plasmáticas em gatos com CIF.

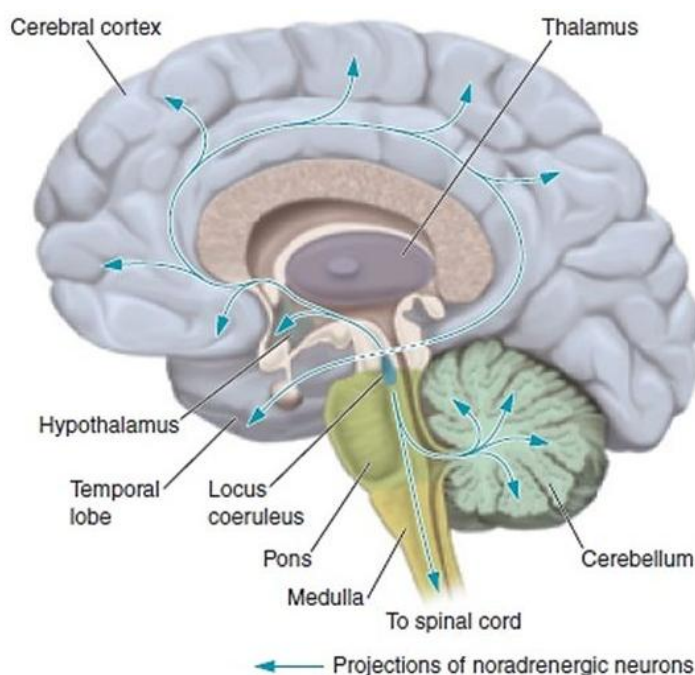


Figura 1. Representação esquemática do sistema noradrenérgico (Freberg, 2016)

Complementarmente, os gatos com CIF apresentam concentrações plasmáticas de catecolaminas, como a NE e a dihidroxifenilalanina (DOPA), mais elevadas comparativamente com gatos saudáveis, tanto em descanso (Buffington & Pacak, 2001), como durante a exposição a protocolos de stress moderado (Westropp *et al.*, 2006). A elevação marcada da concentração de DOPA sugere o aumento da atividade da tirosina hidroxilase (TH) induzido por stress (Bremner *et al.*, 1996), pois esta é a enzima responsável pela oxidação de tirosina a DOPA (primeira etapa da síntese de catecolaminas) (Goldstein, 1995) (figura 2).



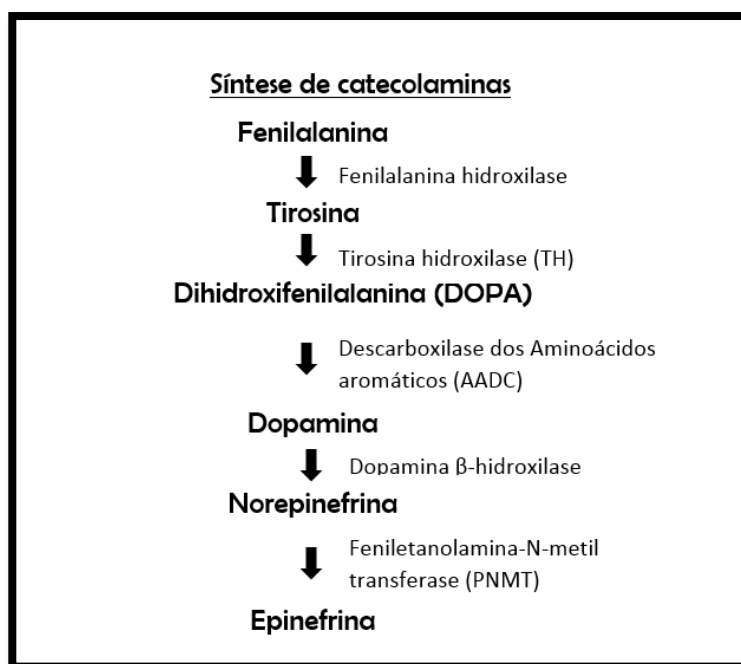


Figura 2. Síntese de catecolaminas (segundo Meijer *et al.*, 2003)

À medida que os gatos saudáveis se habituem ao stress, regista-se uma diminuição dos níveis de catecolaminas plasmáticas, mas tal não acontece nos felídeos domésticos com CIF, uma vez que as concentrações de NE e epinefrina plasmáticas se encontram ainda mais elevadas (Westropp *et al.*, 2006). O aumento do fluxo noradrenérgico tem como consequências a ativação dos mecanismos locais de inflamação neurogénica, o aumento da atividade das fibras nociceptivas, não mielinizadas, comumente designadas fibras-C e a possível alteração da permeabilidade urotelial (Chew & Buffington, 2007).

Em suma, os felídeos domésticos com CIF apresentam elevados níveis plasmáticos de catecolaminas e TH, aumento dos níveis de NE no LC, comparativamente a gatos saudáveis, e dessensibilização dos recetores  $\alpha 2$ -adrenérgicos no LC.

#### 4.2. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

Como já foi referido anteriormente, a resposta fisiológica ao stress inclui a ativação da hipófise anterior, originando a libertação de ACTH que, por sua vez, vai estimular o córtex da adrenal a produzir cortisol (Westropp & Buffington, 2004). Enquanto que em gatos saudáveis, o *outflow* simpátoneural é restringido pelo *output* adrenocortical (Kvetnansky *et al.*, 1993), nos felídeos domésticos com CIF, tal não acontece, uma vez que a estimulação do SRS não é acompanhada pela ativação do eixo HHA (Westropp *et al.*, 2006) (figura 3).

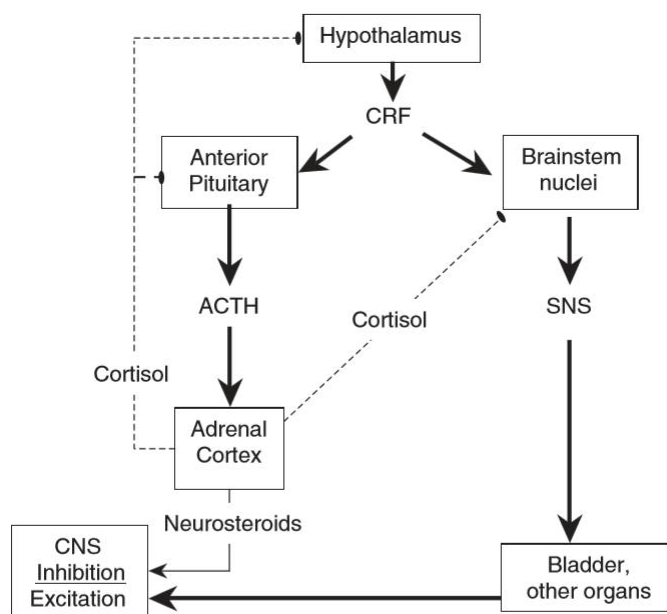


Figura 3. Desequilíbrio entre o sistema neuroendócrino de gatos com Cif. As setas indicam estimulação e o tracejado indica inibição (Westropp & Buffington, 2004).

Em 2003, Westropp *et al.* estudaram a função do eixo HHA em gatos com Cif, tendo comparado a função da glândula adrenal, tamanho e morfometria em gatos afetados e saudáveis. Concluíram que as dimensões, o peso e o volume das glândulas adrenais eram significativamente menores em gatos com Cif do que em gatos saudáveis. A avaliação morfométrica identificou uma diminuição das dimensões da zona fasciculada e reticulada do córtex adrenal. Quando estimulados com ACTH, gatos com Cif exibem um menor aumento dos níveis de cortisol em comparação com os níveis apresentados por gatos saudáveis. Estes resultados, quando combinados com as observações do aumento das concentrações de CRF (Welk & Buffington, 2003; Westropp & Buffington, 2003a) e ACTH (Westropp & Buffington, 2003b) em resposta ao stress, sem um aumento de concentrações de hormonas adrenocorticais plasmáticas comparáveis, sugerem a presença de insuficiência adrenocortical primária ou diminuição da reserva adrenocortical em felídeos domésticos com Cif. A falta de cortisol resulta na ausência de *feedback* negativo ao nível do hipotálamo e SNS (Buffington, 2004). A diminuição da atividade das hormonas adrenocorticais pode ainda afetar adversamente a permeabilidade epitelial, uma vez que o cortisol melhora a integridade das *tight junction*, reduzindo a permeabilidade dos tecidos (Chew & Buffington, 2007).

Segundo Buffington (2004), estas alterações a nível do eixo HHA devem-se a acontecimentos stressantes aquando do desenvolvimento. Quando a mãe é exposta a um grande estímulo ou apresenta maior sensibilidade a estímulos ambientais stressantes, há passagem de

glucocorticóides maternos pela placenta. Os glucocorticóides vão inibir a libertação de ACTH e afetar o desenvolvimento fetal. Matthews (2002) sugeriu que o propósito desta passagem aos fetos é desenvolver o SRS fetal e comportamentos associados, de forma a aumentar a vigilância e aumentar a probabilidade de sobrevivência. O efeito destes estímulos no eixo HHA depende da altura de desenvolvimento e da magnitude de exposição. Se ocorrer durante um período crítico de maturação adrenocortical, as dimensões das adrenais dos fetos podem ser menores (Buffington, 2004). Por outro lado, caso ocorra após esse período, a resposta adrenocortical ao stress e as dimensões das adrenais já poderão ser maiores (Matthews, 2002).

Estudos realizados noutras espécies, incluindo roedores e pessoas, sustentam a hipótese de que eventos que ocorrem durante o desenvolvimento podem afetar permanentemente o sistema sensorial visceral (Buffington, 2011). Coplan *et al.* (2001) concluíram que animais sujeitos a fatores stressantes, no período pós-natal, podem apresentar um aumento persistente da atividade do CRF. De acordo com estudos realizados por Huot *et al.* (2004) e Ladd *et al.* (2004), ratos sujeitos a separação materna pós-natal exibem uma diminuição da expressão de recetores de glucocorticóides no prosencéfalo e comprometimento dos efeitos normais de supressão do eixo HHA pela dexametasona (glucocorticóide sintético) em adultos. Posteriormente, Randich *et al.* (2006) verificaram que a inflamação da bexiga de roedores no período neonatal resultava em hipersensibilidade vesical na idade adulta sem alterações histológicas significativas e os ratos deste estudo apresentavam sintomas semelhantes aos exibidos em pacientes com CI. Adicionalmente, estudos realizados em humanos também demonstraram que uma experiência adversa no período pós-natal pode originar alterações duradouras nas respostas endócrinas e autonómicas ao stress semelhantes às identificadas na CI (Heim *et al.*, 2000; Newport *et al.*, 2004).

### **4.3. Bexiga**

#### **4.3.1. Alterações de função de barreira**

##### **4.3.1.1. Mucosa**

A superfície mucosa da bexiga deve atuar eficazmente como uma barreira, de forma a proteger o urotélio do conteúdo vesical (Westropp *et al.*, 2006), mesmo aquando das mudanças cíclicas de pressão que ocorrem à medida que enche e esvazia (Apodaca, 2004). Estudos sugerindo que pessoas com CI tinham um grau de permeabilidade urotelial anormal, levaram a investigações semelhantes em gatos com CIF (Forrester & Towell, 2015).

#### 4.3.1.1.1. Urotélio

A superfície interna da bexiga é revestida por um epitélio especializado, designado urotélio. Trata-se de um epitélio estratificado de transição, constituído por três tipos de células, nomeadamente células basais, células intermédias e células superficiais; *tight junction*; uroplaquinas e lípidos especializados. Este epitélio forma uma barreira de alta resistência ao fluxo de iões, solutos, água e agentes patogénicos (Apodaca, 2004). No entanto, não se trata de uma barreira passiva, uma vez que consegue modular a composição da urina e funciona como uma parte integrante de uma rede sensorial na qual recebe, amplifica e transmite informações sobre o seu meio externo aos sistemas nervosos e musculares subjacentes (Khandelwal *et al.*, 2009). Apesar de um urotélio saudável manter uma barreira firme ao fluxo de iões e solutos, fatores como alteração do pH ou de concentração de eletrólitos, estimulação mecânica, química ou nervosa e agentes infecciosos podem prejudicar a integridade da barreira (Birder *et al.*, 2010). Defeitos no revestimento da mucosa têm como consequência um aumento da permeabilidade do urotélio, levando ao aumento da recaptção dos constituintes da urina da bexiga (Westropp *et al.*, 2006), tal como foi comprovado em ensaios clínicos realizados por Parsons (1991), Gao *et al.* (1994), Buffington e Woodworth (1997) e Eichel *et al.* (2001) (tabela 2).

Autores	Ano	Estudo
Parsons <i>et al.</i>	1991	Testar a absorção de solução de ureia concentrada: pessoas com cistite intersticial tinham uma percentagem de absorção significativamente maior da solução que fora instilada na bexiga, do que as pessoas que não apresentavam cistite intersticial.
Gao <i>et al.</i>	1994	Testar a absorção de salicilato de sódio: gatos com CIF apresentavam uma maior taxa de absorção de salicilato de sódio, comparativamente a gatos saudáveis.
Buffington & Woodworth	1997	Testar a depuração de fluoresceína ingerida oralmente: as concentrações plasmáticas da substância permaneceram elevadas durante mais tempo em pessoas com cistite intersticial, quando comparadas com pessoas saudáveis.
Eichel <i>et al.</i>	2001	Testar a depuração urinária em ratos com cistite hemorrágica induzida por fármacos: atraso na excreção de substâncias devido a um aumento da permeabilidade da mucosa, com subsequente reabsorção para a corrente sanguínea.

Tabela 2. Permeabilidade do urotélio e recaptção dos constituintes da urina (tabela original).

A microscopia eletrónica de varredura e de transmissão revela alterações na ultraestrutura urotelial da bexiga de gatos com CIF, nomeadamente presença de zonas desprovidas de células epiteliais superficiais, e desagregação das *tight junctions*, que agrava após hidrodilatação. O urotélio destes animais apresenta, deste modo, menor resistência transepitelial e exibe um

aumento da permeabilidade a água e ureia após hidrodistensão (Lavelle *et al.*, 2000). Lemberger *et al.* (2011) reportaram que gatos com CIF apresentam uma diminuição de fator Trefoil 2 (TFF2) e, uma vez que este está envolvido na reparação do urotélio, possuem menor capacidade de restauro do mesmo. Adicionalmente, como já foi mencionado, felídeos domésticos com CIF apresentam um desfasamento entre o funcionamento do SNS e do eixo HHA, resultando numa diminuição da atividade das hormonas adrenocorticais, como o cortisol. Esta diminuição pode afetar adversamente a permeabilidade epitelial, uma vez que o cortisol melhora a integridade das *tight junction*, reduzindo a permeabilidade dos tecidos (Chew & Buffington, 2007).

#### 4.3.1.1.2. Camada de glicosaminoglicanos

O epitélio da bexiga é revestido por uma camada de glicosaminoglicanos (GAG) (Buffington & Chew, 2007). Estes contribuem para o muco de superfície que cobre o urotélio, inibindo a aderência bacteriana e lesão urotelial pelos constituintes da urina (Buffington, 2011). Uma diminuição da cobertura urotelial com GAG pode então contribuir para um aumento da permeabilidade vesical aos constituintes da urina (Buffington & Chew, 2007) (figura 4).

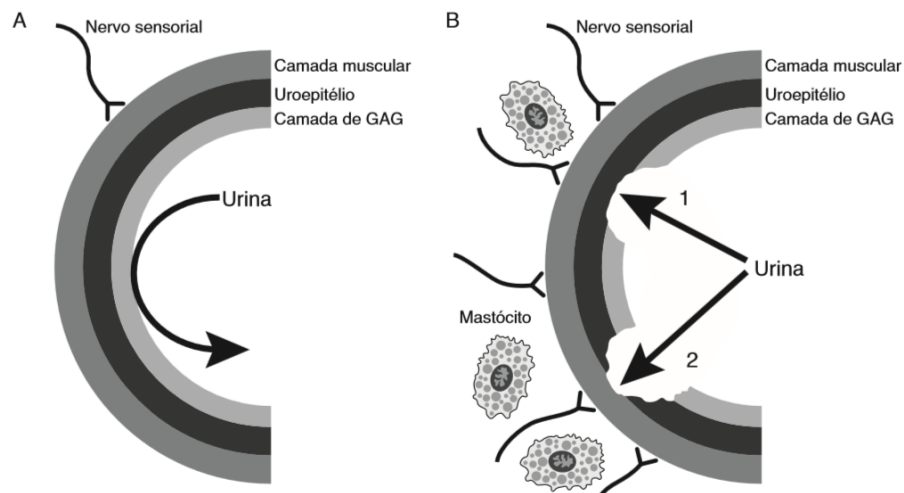


Figura 4. Esquema representativo de uma bexiga de gato saudável (A) e de uma bexiga de gato com CIF crônica (B). No esquema A a parede da bexiga é impermeável à urina. No esquema B há aumento de permeabilidade da parede da bexiga, aumento do número de nervos sensitivos e ativação de mastócitos (segundo Chew, 2012).

Ao longo dos anos foram realizados vários estudos em gatos com CIF, de forma a avaliar a concentração de GAG urinários. Em 1995, Press e colaboradores identificaram a presença de glicoproteína 51 (GP-51), uma glicoproteína específica, na bexiga de gatos com CIF e Buffington

*et al.* (1996) concluíram que há uma diminuição na excreção de GAG urinários totais e específicos. Em 2004, Pereira *et al.* verificaram que a concentração urinária de GAG, nomeadamente sulfato de condroitina, era muito menor em gatos com FUS, quando comparada com animais saudáveis. Mais tarde, Panchaphanpong (2011) constatou que gatos com CIF tinham menor rácio GAG/ creatinina do que gatos saudáveis. Esta diminuição pode refletir um decréscimo na síntese de GAG ou aumento da reabsorção de GAG, uma vez que o urotélio se encontra mais permeável.

#### **4.3.1.2. Submucosa**

Atualmente estão reconhecidos dois subtipos de CI, baseados em avaliação cistoscópica: não ulcerativa (tipo I) e ulcerativa (tipo II) (Buffington, 2004). Apesar de rara, tanto em pessoas como em gatos, a CI tipo II já foi descrita em alguns gatos (Clasper, 1990). Trata-se de uma doença inflamatória intrínseca à bexiga, ao passo que o tipo I parece ter origem neuropática (Buffington, 2011). Tanto na CIF como na CI tipo I, as lesões encontradas por cistoscopia são glomerulações (hemorragias petequiais submucosas), enquanto que no tipo II se identificam úlceras de Hunner e as glomerulações podem ou não estar presentes. Estas úlceras encontram-se, geralmente, na cúpula e nas paredes laterais da bexiga (Sant, 1997). Na CIF não-ulcerativa, o achado mais comum é vasodilatação com presença de derrame vascular e ausência de infiltrado mononuclear ou polimorfonuclear significativo, o que sugere a presença de inflamação neurogénica (Buffington *et al.*, 2002). No entanto, foi observado um aumento de mastócitos, nas biópsias de cerca de 20% dos pacientes (Buffington *et al.*, 1997). A ativação de mastócitos pode ser mediada por neurónios, constituindo uma resposta ao stress associada à síndrome (Theoharides *et al.*, 2005). Pacientes com CIF/CI não ulcerativa parecem apresentar dor neuropática, enquanto que pacientes com CIF/CI ulcerativa aparentam exibir dor nociceptiva, consequente da estimulação persistente das fibras sensitivas aferentes (Buffington, 2004).

#### **4.3.1.3. Músculo detrusor**

A bexiga é responsável pelo armazenamento e eliminação de urina. O armazenamento ocorre com baixa pressão, o que implica relaxamento, alongamento e rearranjo das células musculares do músculo detrusor. Durante a micção, ocorre contração muscular, para expulsão da urina (Andersson & Arner, 2004). O músculo detrusor dos gatos com CIF exibe alterações inflamatórias não específicas (Buffington & Chew, 1993), nomeadamente aumento das fibras conjuntivas na camada muscular, com infiltrado de células mononucleares como linfócitos, plasmócitos, macrófagos e mastócitos (Lima *et al.*, 2008). No entanto, foi realizado um estudo *in vivo*, que

demonstrou que a função muscular da bexiga destes animais permanece relativamente normal (Buffington *et al.*, 2002).

#### 4.3.2. Alterações sensitivas

Segundo Buffington e Chew (2007), os felídeos domésticos com CIF apresentam alterações a nível dos neurónios sensitivos, que chegam à bexiga via nervo pélvico e hipogástrico. Estes são compostos por fibras mielinizadas (A-delta) e não-mielinizadas (fibras-C) (Groat & Yoshimura, 2009). As fibras-C, também conhecidas como fibras da dor, parecem ter um papel central na transmissão de potenciais de ação, via gânglios da raiz dorsal (DRG), à medula espinal e ao cérebro, sendo estes sinais interpretados como dolorosos (Buffington & Chew, 2007). Enquanto que a ativação das fibras-C transmite a sensação de dor, a ativação dos nervos A-delta induzem a sensação de bexiga repleta (Groat & Yoshimura, 2009). Gatos com CIF apresentam maior número de fibras-C (Gunn Moore, 2003) e, nestes felídeos, tanto as fibras-C (Chew & Buffington, 2007) como as fibras A-delta (Roppolo *et al.*, 2005) se encontram mais sensíveis a alterações de pressão intravesical comparativamente com os nervos aferentes de gatos saudáveis.

As células uroteliais têm a capacidade de secretar vários transmissores ou mediadores capazes de modular, ativar ou inibir neurónios sensitivos. Estas apresentam numerosos recetores e canais de iões, tais como recetores purinérgicos, recetores colinérgicos (muscarínicos e nicotínicos), recetores adrenérgicos ( $\alpha$  e  $\beta$ ), recetores de estrogénios e canais recetores de potencial transiente (TRP) (figura 5). A expressão dos vários recetores permite que o urotélio responda a *inputs* sensoriais de várias fontes, nomeadamente alongamento durante o enchimento da bexiga, mediadores químicos/ péptidos/ transmissores libertados de nervos, células inflamatórias e dos vasos sanguíneos (Birder & Andersson, 2013).

Os recetores  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos são estimulados por catecolaminas, nomeadamente epinefrina e NE (Birder *et al.*, 2002) e, por sua vez, a estimulação destes recetores provoca a libertação de monóxido de azoto (NO) e de adenosina trifosfato (ATP) (Birder *et al.*, 1998; Birder *et al.*, 2002). De acordo com estudos realizados em gatos com CIF, o tecido vesical destes apresenta níveis de NE mais elevados do que gatos saudáveis (Buffington *et al.*, 2002) e as suas células uroteliais exibem um aumento da libertação de ATP (Birder *et al.*, 2003) e NO (Birder *et al.*, 2005).

O NO está envolvido em várias funções do trato urinário distal (LUT), incluindo o relaxamento do músculo liso (Persson & Andersson, 1994), inibição de neurotransmissores na uretra e a modulação dos nervos aferentes e vias reflexas da bexiga (Andersson & Persson, 1995), aumentando a resposta nociceptiva a estímulos mecânicos (Meller *et al.*, 1994). Adicionalmente,

A distensão vesical ativa os canais TRP presentes no urotélio, originando libertação de ATP (Vlaskovska *et al.*,2001). Por sua vez, este vai ligar-se de forma autócrina aos recetores ionotrópicos, nomeadamente os recetores purinérgicos P2X<sub>2</sub> e P2X<sub>3</sub> das células superficiais do



A distensão vesical ativa os canais TRP presentes no urotélio, originando libertação de ATP (Vlaskovska *et al.*,2001). Por sua vez, este vai ligar-se de forma autócrina aos recetores ionotrópicos, nomeadamente os recetores purinérgicos P2X<sub>2</sub> e P2X<sub>3</sub> das células superficiais do



urotélío para estimular a exocitose de vesículas sinápticas (Wang *et al.*, 2005) e de forma parácrina aos recetores P2X<sub>2</sub> e P2X<sub>3</sub> dos nervos aferentes. A ativação dos nervos aferentes suburoteliais vai desencadear a sensação de bexiga repleta e dolorosa (Birder *et al.*, 2003; Burnstock, 2001), ou induzir alterações na atividade reflexa da bexiga (Burnstock, 2001). Este conceito recebe apoio de um estudo em ratos sem recetores P2X<sub>3</sub>, que exibiam hiporeflexia da bexiga (Cockayne *et al.*, 2000). Os gatos com CIF apresentam um aumento do estiramento da bexiga derivado da libertação de ATP pelo urotélío e alterações nos perfis dos recetores P2X e P2Y nas células uroteliais (Birder *et al.*, 2003, Birder *et al.*, 2004). Adicionalmente, ATP pode ativar os recetores purinérgicos metabotrópicos (P2Y) do urotélío e tem sido demonstrado que a ativação dos recetores P2Y dos neurónios sensitivos aumenta a sensibilidade de outros recetores, tais como canais recetores de potencial transiente vanilóide tipo 1 (TRPV1), a estímulos térmicos ou químicos (Tominaga *et al.*, 2001). Os recetores TRPV1 são conhecidos por terem um papel proeminente na nocicepção e na função de micção (Birder & Groat, 2007) e estão presentes nas células uroteliais e nos nervos aferentes das fibras-C (Birder *et al.*, 2001).

Os gatos com CIF apresentam um aumento modesto da imunoreatividade da substância P (SP) nas fibras-C (Caito, 1995) e um aumento da expressão do recetor da SP (Buffington & Wolfe, 1998). Há evidências que as quininas e neuropéptidos como a SP podem potenciar as respostas induzidas pelos recetores purinérgicos na bexiga (Patra & Westfall, 1996). Esta substância causa vasodilatação dos vasos intramurais, aumento da permeabilidade vascular e da parede vesical, edema da submucosa, contração do músculo liso e desgranulação dos mastócitos. A desgranulação dos mastócitos provoca a libertação de mediadores inflamatórios, tais como a histamina, a heparina, a serotonina, e diversos tipos de citocinas e prostaglandinas, que exacerbam a estimulação das fibras-C (Gunn Moore, 2003). No entanto, segundo estudos realizados por Sun *et al.* (2004) e Okajima e Harada (2006), a SP pode limitar a gravidade da reação inflamatória, sugerindo que o aumento desta substância em gatos com CIF pode refletir uma resposta protetora.

Tem sido reportado um aumento do fator de crescimento nervoso (traduzido do inglês *nerve growth factor*- NGF) no urotélío da bexiga gatos com CIF, quando comparados com urotélío da bexiga de gatos saudáveis (Birder *et al.*, 2010). NGF modela a sensibilidade e plasticidade do sistema nocicetivo (Petruska & Mendell, 2004) e possui ainda um papel na nocicepção a nível central, estando envolvido na síntese e libertação de péptidos nociceptivos, incluindo a SP (Skoff & Adler, 2006), contribuindo, desta forma, para as alterações na excitabilidade neuronal e aparecimento de dor vesical (Keay *et al.*, 2014).

## 5. Sinais clínicos

Tipicamente, gatos com CIF apresentam sinais clínicos relacionados com LUT (Weissova & Norsworthy, 2011), que podem desenvolver-se sob a forma obstrutiva (cerca de 15% dos casos) ou não obstrutiva (80 a 90%) (Lulich *et al.*, 2010) e são exacerbados por fatores de stress (Buffington *et al.*, 1999; Buffington *et al.*, 2006b). Os machos apresentam maior predisposição a obstrução do que as fêmeas, uma vez que a sua uretra é mais comprida e estreita (Cameron *et al.*, 2004). Estes animais podem apresentar disúria, anúria, estrangúria, hematúria, polaquiúria e periúria (Cameron *et al.*, 2004; Westropp & Buffington, 2010) (tabela 3). Segundo Buffington *et al.* (2007), a periúria é o sinal clínico mais frequente em CIF não obstrutiva, sendo referida como a única alteração em 22% dos casos.

Sinais clínicos	% de gatos com o sinal clínico
Hematúria	43,5
Estrangúria	79,9
Polaquiúria	72,4
Periúria	31,2
Obstrução	55,1

Tabela 3. Sinais clínicos mais comuns na CIF (segundo Lew-Kojrys *et al.*, 2017)

Os sinais clínicos de gatos com CIF não-obstrutiva são geralmente auto-limitantes. Cerca de 50% dos animais apresentam recidivas (Hostutler *et al.*, 2005) e 2 a 15% episódios persistentes, sendo, neste último caso, a doença classificada como CIF crónica (Lulich *et al.*, 2010).

É comum estes felídeos apresentarem comportamentos de doença. Estes referem-se a combinações variáveis de sinais clínicos não específicos, como vômito, diarreia, anorexia ou diminuição da ingestão de comida ou água, febre, letargia, sonolência, aumento dos comportamentos relacionados com dor e diminuição geral de atividade, *grooming* e interação social (Dantzer *et al.*, 2008). Gatos com CIF podem apresentar alterações concomitantes noutros sistemas, surgindo sinais clínicos associados a estes (Westropp *et al.*, 2005). Desta forma, é possível os pacientes apresentarem alterações a nível do trato gastrointestinal, respiratório, aparelho cardiovascular, pele, nomeadamente alopecia na zona perineal devido a lambedura excessiva provocada por dor, sistema nervoso central, sistema endócrino e sistema imunitário (Buffington, 2011).

## 6. Diagnóstico

Todas as doenças associadas à FLUTD originam apresentações clínicas semelhantes. Não existe nenhum exame *gold-standard* para o diagnóstico de CIF e, sendo este um diagnóstico de exclusão, é necessária a realização exames que permitam descartar todas as hipóteses possíveis para este quadro clínico (Little, 2007) (figura 6).

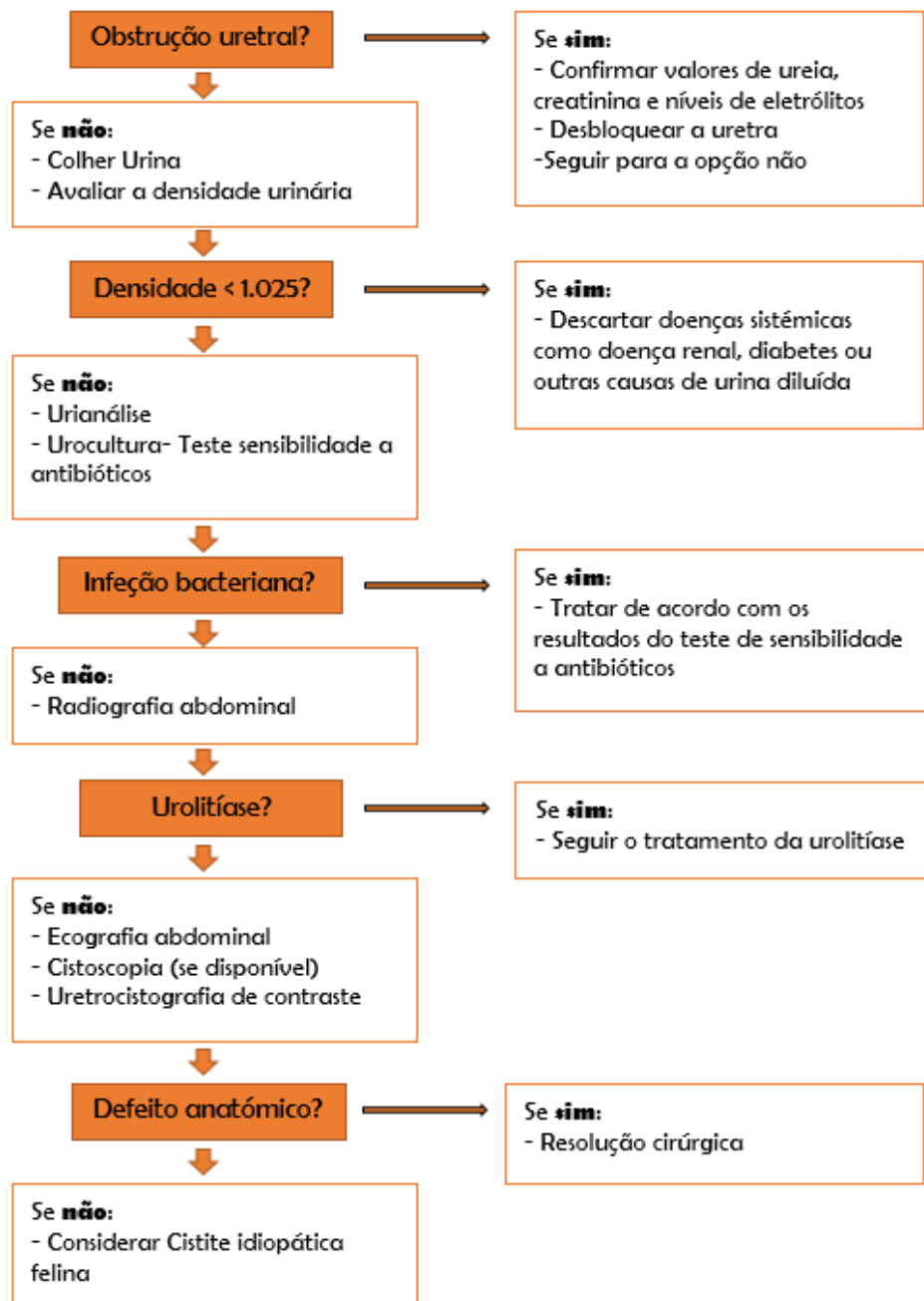


Figura 6. Abordagem diagnóstica aos animais com sinais do trato urinário distal (segundo Gunn-Moore, 2008)

Alguns autores defendem que o diagnóstico de CIF depende da coexistência de três fatores: manifestação de sinais de micção irritativa, urina estéril e citologicamente negativa e observação de glomerulações à cistoscopia ou, caso não se realize cistoscopia, não seja identificada uma causa específica através de outros meios de diagnóstico imagiológicos (Buffington *et al.*, 2014).

### **6.1. Anamnese**

A anamnese é um passo fundamental no diagnóstico desta doença e deve ser o mais completa possível (Neilson, 2004), uma vez que após a recolha de dados relativos à história pregressa do paciente, é, na maioria das situações, possível para o Médico Veterinário identificar elementos de stress potencialmente causadores dos LUTS (Buffington & Chew, 2007). Deste modo, é necessário recolher todos os dados referentes ao animal, nomeadamente o nome, idade, raça, sexo, estado reprodutivo e peso para se proceder à correta identificação do animal. De seguida, devem ser colocadas todas as perguntas ao tutor que possam contribuir para um diagnóstico mais preciso e correto, tais como o estímulo iatrogénico, alterações que observou no comportamento do felídeo, tempo de duração do problema, se se trata de um primeiro episódio ou se é um episódio recorrente e, neste caso, quais os tratamentos anteriormente aplicados. O tutor deve ainda ser questionado sobre o local onde o animal habita, referindo a presença de outros animais, o número e tipo de caixas de areia, se houve alteração na alimentação, mudanças na ingestão de água, se o animal tem acesso ao exterior, se pode ter ingerido tóxicos ou se houve alguma situação de stress que possa ter despoletado o problema. É essencial perguntar se houve alterações na frequência e volume da micção e nas características da urina, podendo o felídeo apresentar hematuria, disúria, polaquiúria, periúria (Westropp *et al.*, 2005; DiBartola & Westropp, 2014a). O tutor pode ainda identificar a presença de vocalização durante a micção, associada a dor e desconforto, e referir se o gato lambe frequentemente a zona genital (Chew, 2014).

### **6.2. Exame físico**

O exame físico de gatos com CIF é por vezes pouco informativo pois não permite a identificação de sinais específicos desta etiologia. É comum a manifestação de dor à compressão vesical, no entanto, a palpação pode manter-se sem quaisquer alterações (Weissova & Norworthy, 2011). Os pacientes podem manifestar vários níveis de dor aguda, que podem ser classificados com base na figura 7 que representa uma escala de dor aguda estabelecida pela Colorado State University.

O clínico deve avaliar o grau de distensão da bexiga, sendo que, durante um episódio agudo de cistite sem obstrução, esta se encontra vazia ou com reduzidas dimensões devido ao aumento

da frequência de micção (Chew, 2014). Em gatos obstruídos a bexiga apresenta-se normalmente dilatada e firme e, neste caso, a palpação deve ser cuidadosa, já que a pressão intravesical pode levar à rotura da bexiga, originando uroperitoneu secundário. A palpação da bexiga deve ser realizada antes e após esvaziamento, pois uma bexiga cheia pode ocultar a presença de massas ou cálculos urinários (Westropp *et al.*, 2005; DiBartola & Westropp, 2014a).






Pain Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
No Score		<input type="checkbox"/> Animal is sleeping and cannot be evaluated		
0		<input type="checkbox"/> Content and quiet when unattended <input type="checkbox"/> Comfortable when resting <input type="checkbox"/> Interested in or curious about surroundings	<input type="checkbox"/> Not bothered by palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		<input type="checkbox"/> Signs are often subtle and not easily detected in the hospital setting; more likely to be detected by the owner(s) at home <input type="checkbox"/> Earliest signs at home may be <u>withdrawal from surroundings or change in normal routine</u> <input type="checkbox"/> In the hospital, may be content or slightly unsettled <input type="checkbox"/> Less interested in surroundings but will look around to see what is going on	<input type="checkbox"/> May or may not react to palpation of wound or surgery site	Mild
2		<input type="checkbox"/> Decreased responsiveness, <u>seeks solitude</u> <input type="checkbox"/> Quiet, loss of brightness in eyes <input type="checkbox"/> Lays curled up or sits tucked up (all four feet under body, shoulders hunched, head held slightly lower than shoulders, tail curled tightly around body) with eyes partially or mostly closed <input type="checkbox"/> Hair coat appears rough or fluffed up <input type="checkbox"/> May intensively groom an area that is painful or irritating <input type="checkbox"/> Decreased appetite, not interested in food	<input type="checkbox"/> Responds aggressively or tries to escape if painful area is palpated or approached <input type="checkbox"/> Tolerates attention, may even perk up when petted as long as painful area is avoided	Mild to Moderate Reassess analgesic plan
3		<input type="checkbox"/> Constantly yowling, growling, or hissing when unattended <input type="checkbox"/> May bite or chew at wound, but unlikely to move if left alone	<input type="checkbox"/> Growls or hisses at non-painful palpation (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) <input type="checkbox"/> Reacts aggressively to palpation, adamantly pulls away to avoid any contact	Moderate Reassess analgesic plan
4		<input type="checkbox"/> Prostrate <input type="checkbox"/> Potentially unresponsive to or unaware of surroundings, difficult to distract from pain <input type="checkbox"/> Receptive to care (even mean or wild cats will be more tolerant of contact)	<input type="checkbox"/> May not respond to palpation <input type="checkbox"/> May be rigid to avoid painful movement	Moderate to Severe May be rigid to avoid painful movement Reassess analgesic plan

Figura 7. Escala de dor aguda felina (segundo Hellyer *et al.*, 2006)

Sendo também muitas vezes nomeada como Síndrome de Pandora, é importante que o clínico realize um exame físico completo e pormenorizado, podendo detetar sinais clínicos com origem extra-urinária (Chew, 2014). Os animais podem apresentar depressão, anorexia, desidratação (Weissova & Norworthy, 2011), alopecia no abdómen caudal, sendo esta autoinduzida pelo paciente associada a dor. Para além destes sinais mais comuns do exame físico, alguns autores

afirmam encontrar com mais frequência sopros cardíacos e ritmo de galope associados a CIF do que a outras doenças (Chew, 2010). A sintomatologia é mais marcada em casos de CIF obstrutiva, em que há obstrução uretral completa, provocando azotemia pós-renal (Chew, 2014).

### **6.3. Avaliação Laboratorial**

#### **6.3.1. Hematologia e bioquímica sérica**

Idealmente, todos os animais deveriam fazer análises de rotina para descartar a presença de doenças concomitantes e avaliar o estado geral (DiBartola & Westropp, 2014b). Nos gatos com a forma não obstrutiva de CIF, o hemograma e o perfil bioquímico renal e hepático geralmente encontram-se normais (Buffington & Chew, 2007). No entanto, segundo Stella *et al.* (2013), gatos com CIF apresentam alterações a nível do leucograma, nomeadamente um aumento do rácio neutrófilos/ linfócitos (N:L) devido a um elevado nível de glucocorticóides circulantes, que, por um lado provocam a uma redistribuição de linfócitos, causando um decréscimo de linfócitos sanguíneos periféricos e, por outro lado, levam ao aumento do número de neutrófilos em circulação.

Em casos obstrutivos, é frequente identificar-se insuficiência renal aguda ou uropatia obstrutiva, com níveis aumentados de ureia, creatinina, fósforo e potássio, com presença de acidose metabólica (Weissova *et al.*, 2011). A hipercaliémia é devida à incapacidade de eliminação de potássio pela via urinária e pode originar alterações a nível eletrocardiográfico, sendo detetadas arritmias cardíacas por alterações na condução supraventricular (Almeida, 2009). Deve ser descartado hipertiroidismo e o envolvimento de vírus como o da leucemia felina (FeLV) e da imunodeficiência felina (FIV), pois estes também podem causar comportamentos de micção inadequada (Buffington & Chew, 2007).

#### **6.3.2. Avaliação de citocinas séricas**

Parys e colaboradores (2018) identificaram quatro citocinas que se encontram significativamente aumentadas no soro de gatos com CIF, comparativamente ao grupo de controlo: interleucina-12 (IL-12), ligando da quimiocina CXCL-12 (CXCL12), interleucina-18 (IL-18) e ligando da tirosina quinase 3 semelhante a fms (traduzido do inglês *FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Ligand- FIt3L*).

A IL-18 e a IL-12 trabalham de forma sinérgica para induzir a expressão de interferão gama (INF- $\gamma$ ) nas células T, nas células *natural killer* (NK) e nas células dendríticas (Nakahira *et al.*, 2002; Fukao *et al.*, 2000).

A CXCL12 é uma quimiocina que induz a migração de várias células, tais como as células-T, células-B, macrófagos e células dendríticas (Luster, 1998; Aiuti *et al.*, 1997). Tem sido demonstrado que a CXCL12 afeta os neurónios nociceptivos e induz dor (Oh *et al.*, 2001).

Flt3 é um fator pro-inflamatório crucial para o desenvolvimento de células dendríticas e estimula a produção de precursores linfóides (McKenna *et al.*, 2000; Waskow *et al.*, 2008). Segundo Ramos *et al.* (2014), este fator tem um papel de proteção e atua como anti-inflamatório em alguns animais.

Estes resultados sugerem potenciais candidatos de biomarcadores não invasivos para o diagnóstico, estadiamento e monitorização de gatos com CIF (Parys *et al.*, 2018).

### **6.3.3. Urianálise**

A colheita de urina deve ser realizada antes de qualquer tratamento e pode ser feita durante a micção, por algaliação ou por cistocentese. A cistocentese é o método de recolha preferencial porque previne a contaminação da amostra pelas bactérias presentes na uretra distal ou trato genital. Além disso, é bastante bem tolerada pelos animais e é de fácil execução, desde que a bexiga não se encontre vazia. Os resultados da urianálise são úteis, mas não são sensíveis ou específicos (Buffington & Chew, 2007). A urianálise tipo II é dividida em 3 partes: a avaliação das propriedades físicas, das propriedades químicas e do sedimento urinário (Forrester, 2004; DiBartola & Westropp, 2014b).

#### **6.3.3.1. Propriedades físicas**

Das propriedades físicas da urina fazem parte a aparência e a densidade urinária (DU). A urina normal é límpida, apresenta odor amoniacal e cor amarelada, sendo que esta tonalidade pode variar consoante a concentração urinária (Chew & DiBartola, 1998). A DU deve ser medida por refratometria, pois este é o método mais fiável (Buffington & Chew, 2007). Esta varia consoante a dieta dos felídeos domésticos, mas de um modo geral encontra-se entre 1,020 e 1,060, sendo na maioria dos felídeos domésticos aproximadamente 1,030. Gatos saudáveis que são alimentados maioritariamente com rações comerciais húmidas possuem uma densidade urinária superior a 1,025, enquanto que os que são alimentados exclusivamente com alimento seco têm uma densidade urinária superior a 1,035. Nos felídeos domésticos com CIF, a densidade urinária apresenta-se geralmente alta, especialmente em gatos alimentados exclusivamente com ração seca (Buffington & Chew, 2007). De acordo com Chew (2010), os animais com densidades urinárias muito elevadas (entre 1,060 e 1,080) nos quais não há redução dos valores após tratamento eficaz, apresentam maior risco de ficar com CIF crónica.

### 6.3.3.2. Propriedades químicas

Quanto às propriedades químicas, é avaliado o pH, proteínas, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio, creatinina, hemoglobina e nitritos, através da utilização de tiras com reagentes colorimétricos, que fornecem resultados semi-quantitativos (Archer, 2005) (figura 9). O pH normal da urina dos gatos varia entre 5,5 e 7,5, sendo estes valores influenciados pela dieta do animal, pela presença de infecções bacterianas e pela presença e tipo de urólito presente. Na CIF é comum a presença de proteinúria, hematúria e alterações no valor de pH da urina (Forrester, 2004; DiBartola e Westropp, 2014b). Tipicamente, gatos com CIF apresentam urina mais ácida e mais concentrada (Lulich *et al.*, 2014).

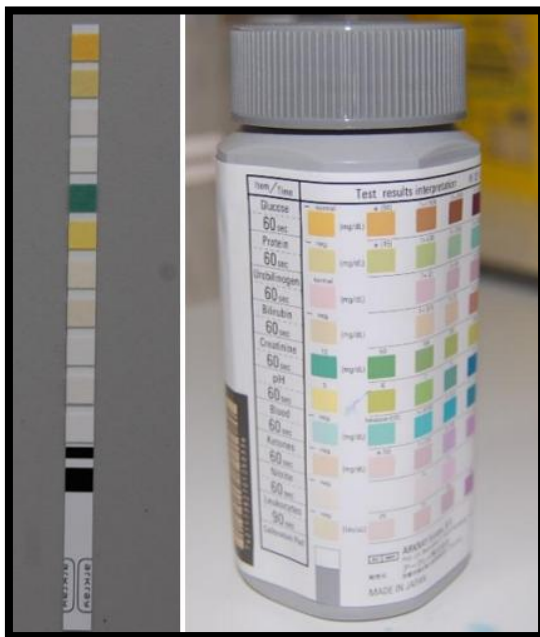


Figura 8. Tira urinária de reagentes colorimétricos (esquerda) e embalagem de tiras urinárias com a escala padrão para interpretação visual dos resultados (adaptado de Matias, 2014).

### 6.3.3.3. Análise do sedimento urinário

A análise do sedimento urinário deve ser realizada em amostras frescas, uma vez que os cilindros e elementos celulares degeneram rapidamente à temperatura ambiente. No sedimento é avaliada a presença de eritrócitos, leucócitos, células epiteliais, cilindros, cristais e microrganismos. Quando a amostra é colhida por cistocentese, é considerada normal a presença de eritrócitos e leucócitos ocasionais no sedimento urinário, se em valores não superiores a três células por campo de grande aumento. O quadro clássico em gatos com CIF é a inflamação hemorrágica, havendo presença de hematúria e proteinúria, acompanhadas de eventuais leucócitos, sendo



que estes resultados podem variar ao longo do dia. Por esta razão, caso os resultados obtidos de apenas uma amostra de urina revelem ausência de hematúria e proteinúria, não se pode excluir o diagnóstico de CIF (Chew, 2014). Adicionalmente, é impossível saber com certeza que os eritrócitos e a proteína na urina não são consequência da colheita por cistocentese.

Os cristais geralmente não estão presentes quando a urina a avaliar é fresca, no entanto, a refrigeração pode causar o aparecimento de cristalúria *ex vivo* que não estava presente *in vivo* (Chew, 2010). Os cristais mais frequentemente encontrados na urina de felídeos domésticos são os de estruvite e de oxalato de cálcio (Buffington & Chew, 2007) e, quando presentes, geralmente estão em pequena quantidade. Independentemente disso, a sua presença não tem impacto no diagnóstico ou fisiopatologia na CIF não obstrutiva (Chew, 2010). Os cristais não danificam um urotélio saudável e pensa-se que a sua presença seja secundária à inflamação da bexiga. A inflamação neurológica da bexiga leva à libertação de proteínas plasmáticas para a urina, originando um aumento do pH urinário, permitindo a formação de cristais de estruvite (Buffington & Chew, 2007).

#### **6.3.4. Urocultura**

Uma vez que a CIF é um diagnóstico de exclusão, deve ser eliminada a possibilidade de ITU (Little, 2012). A recolha de urina para cultura deve ser realizada por cistocentese, uma vez que com algaliação ou compressão manual da bexiga pode haver contaminação da amostra (Westropp *et al.*, 2005). Apesar da colheita de urina por cistocentese se revelar a mais apropriada, é possível que ocorra contaminação bacteriana pela pele do animal, pela perfuração do intestino durante o procedimento ou pelo manuseamento da amostra (Bartges, 2004). Normalmente a cultura é negativa; no entanto, gatos que apresentem a forma obstrutiva de CIF são mais predispostos a infeções secundárias (Chew, 2014).

#### **6.3.5. Quantificação de proteínas na urina**

Gatos com CIF apresentam teores mais elevados de proteína na urina e do rácio proteína/creatinina urinário (UPC) do que felídeos domésticos clinicamente saudáveis. O aumento do UPC nestes animais pode ser causado pela inflamação ou hemorragia no LUT ou por aumento da permeabilidade da parede da bexiga, resultando em extravasamento de proteína plasmática na urina (Wamsley & Alleman, 2007). Os papéis dos diferentes tipos de proteína no trato urinário têm sido associados à patogénese de CIF. Ao investigarem a presença de proteinúria no decurso da doença, Lemberger e colaboradores (2011a) verificaram que o teor urinário em fibronectina se encontra muito superior durante a evolução da doença, quando comparado com o teor

apresentado por um grupo de gatos saudáveis. A fibronectina é importante na adesão, migração, crescimento e diferenciação celular. Adicionalmente, estes felídeos apresentam menores níveis de GP-51 (Press *et al.*, 1995) e de TTF2 Lemberger *et al.* (2011b), podendo estes servir de biomarcadores.

#### **6.3.6. Histopatologia**

Geralmente não é necessário realizar exame histopatológico da bexiga em gatos com suspeita de CIF, sendo este apenas recomendado em gatos com uma bexiga muito espessada, na qual não se pode excluir neoplasia. Em gatos novos que apresentem um espessamento assimétrico da bexiga, CIF continua a ser o diagnóstico mais provável. Quando se realiza uma biópsia é recomendado colher uma amostra que apanhe toda a espessura da parede, devendo esta ser, posteriormente, corada com hematoxilina-eosina e azul de toluidina, de forma a revelar a presença, caso haja, de mastócitos que podem contribuir como um componente de infiltração inflamatória em alguns gatos (Reche & Hagiwara, 2001; Buffington & Chew, 2007). Lesões não específicas consistentes, mas não patognomónicas, com CIF são a presença de urotélio intacto ou lesado com edema da submucosa, dilatação dos vasos sanguíneos da submucosa com neutrófilos marginais, hemorragia na submucosa, e, por vezes, aumento da densidade dos mastócitos (Buffington & Westropp, 2010).

### **6.4. Medição de stress em gatos**

O stress pode ser quantificado através da avaliação de diferentes mediadores de alostase (McEwen, 2005), nomeadamente mediadores primários, como hormonas do eixo HHA, catecolaminas e citocinas (Feldman, 1983), efeitos secundários da ativação do SRS, como o aumento da frequência respiratória, ou terciários, como a diminuição da eficiência do sistema imunitário (McEwen & Seeman, 1999; McCann *et al.*, 2000).

#### **6.4.1. Medição fisiológica do stress**

A maioria dos estudos sobre as consequências fisiológicas do stress em gatos medem a ativação do eixo HHA e as alterações de concentração do cortisol circulante (Mazzotti & Boere, 2009; Accorsi *et al.*, 2008; Lichtsteiner & Turner, 2008; Genaro *et al.*, 2007; McCobb *et al.*, 2005). Por forma a quantificar o stress agudo nestes animais, tem sido avaliado o cortisol plasmático (Iki *et al.*, 2011; Genaro *et al.*, 2007) e sérico (Mazzotti & Boere, 2009; Carlstead *et al.*, 1992; Sparkes

*et al.*, 1990), e, menos frequentemente, o cortisol salivar (Siegford *et al.*, 2003), enquanto que, para a avaliação do stress crónico tem sido calculado o rácio cortisol-creatinina urinário (RCCU) (Uetake *et al.*, 2013; Lichtsteiner & Turner, 2008; McCobb *et al.*, 2005), os metabolitos de cortisol fecais (Ramos *et al.*, 2013; Ramos *et al.*, 2012; Accorsi *et al.*, 2008) e o cortisol capilar (Finkler & Terkel, 2010; Accorsi *et al.*, 2008).

A libertação de glucocorticóides e de catecolaminas, aquando de episódios de stress agudo, aumenta imediatamente o metabolismo e, conseqüentemente, a glicémia (Tsigos & Chrousos, 2002). Em concordância, um estudo realizado por Nibblett *et al.* (2015) concluiu que os níveis de glucose sanguíneos de gatos examinados em ambiente hospitalar eram mais elevados e estes animais tentavam esconder-se aquando do exame clínico.

Adicionalmente, Quimby e colaboradores (2011) verificaram que a frequência cardíaca e respiratória, a pressão arterial e a temperatura retal eram mais baixas em gatos que eram avaliados no seu ambiente, comparativamente aos animais avaliados em situações mais stressantes, como no hospital veterinário.

#### **6.4.1.1. Cortisol plasmático**

O cortisol é o glucocorticóide circulante predominante em gatos (Kemppainen & Peterson, 1996) e, como tal, tem sido utilizado como um parâmetro fisiológico de confiança para avaliar o stress (Carlstead *et al.*, 1993; Willemse *et al.*, 1993; Rand *et al.*, 2002).

Cinco (Genaro *et al.*, 2007) a quinze minutos (Iki *et al.*, 2011) após a exposição a um fator stressante, ocorre um pico de concentração de cortisol plasmático, nesta espécie. Essa rápida mudança permite medir o efeito de fatores e eventos stressantes de curto prazo. A avaliação do nível de cortisol plasmático apresenta a vantagem de refletir as concentrações centrais circulantes momentâneas, sendo considerada uma medida precisa dos níveis ativos reais no organismo. No entanto, os glucocorticóides são libertados de forma pulsátil pelas glândulas adrenais, o que pode dificultar a interpretação dos resultados (Kemppainen & Peterson, 1996). Adicionalmente, a maioria dos procedimentos de colheita de sangue induzem stress aos animais, levando à ativação do eixo HHA e, conseqüentemente, afetando os resultados (Cook *et al.*, 2000; Kirschbaum & Hellhammer, 2000; Schatz & Palm, 2001; Romeo, 2004; Morrison *et al.*, 2007; Reynolds *et al.*, 2007). Por forma a reduzir os efeitos negativos da manipulação, foi sugerido colocar um cateter para permitir a colheita de várias amostras de sangue, sem ser necessário realizar a punção venosa repetidamente (Iki *et al.*, 2011).

#### **6.4.1.2. Cortisol Sérico**

Esta técnica apresenta as mesmas vantagens e desvantagens que a anterior. No entanto, o pico de cortisol no soro dos felídeos domésticos verifica-se trinta a cento e oitenta minutos após a exposição a um fator stressante (Carlstead *et al.*, 1992; Sparkes *et al.*, 1990).

#### **6.4.1.3. Cortisol salivar**

Após a estimulação por ACTH, as glândulas adrenais vão sintetizar e secretar cortisol, que posteriormente vai ser libertado no sangue, onde rapidamente se liga a transportadores como a globulina transportadora de corticosteróides (traduzido do inglês *corticosteroid-binding globulin-CGB*), albumina e eritrócitos, sendo que apenas uma pequena fração (2 a 15%) do cortisol permanece livre. Embora no sangue tanto o cortisol ligado como o livre possam ser quantificados, apenas este último se encontra presente na saliva. Deste modo, através da medição do cortisol salivar obtêm-se os níveis da fração biologicamente ativa desta hormona corticosteróide (Kirschbaum & Hellhammer, 2000).

Esta técnica apresenta potencial uma vez que reflete o stress de curto prazo, tal como os níveis de cortisol plasmático, e é menos invasiva do que a colheita de sangue. No entanto, aquando de episódios de stress, o SNS tem um efeito negativo na produção de saliva, o que pode tornar difícil a recolha de volume suficiente para a quantificação de cortisol. Adicionalmente, Siegford e colaboradores (2003) estudaram o cortisol salivar em gatos, mas não encontraram uma correlação significativa com os resultados dos perfis comportamentais felídeos.

#### **6.4.1.4. Rácio cortisol-creatinina urinário (RCCU)**

A excreção urinária de cortisol varia consoante a sua concentração sanguínea e a quantidade de urina filtrada. Para diminuir o impacto deste factor de diluição, faz-se um rácio com a creatinina urinária, obtendo-se o RCCU (Galac *et al.*, 1997). Este fornece uma média dos níveis de cortisol circulante durante o tempo em que a urina foi produzida (McCobb *et al.*, 2005) e calcula-se da seguinte forma:

$$\text{RCCU} = \text{Cortisol Urinário } (\mu\text{mol/L}) / \text{Creatinina Urinária } (\mu\text{mol/L}) \times 10^{-6} \text{ (Galac et al., 1997).}$$

As amostras de urina podem ser colhidas de uma caixa de areia de dupla camada ou usando areia plástica não absorvente, apresentando assim a vantagem de ser uma técnica não invasiva e não afetar os resultados (McCobb *et al.*, 2005).

Uma vez que apenas quinze (Graham & Brown, 1996) a dezoito por cento (Schatz & Palme, 2001) do cortisol é excretado via urinária, Schatz e Palme (2001) propuseram que a medição dos metabolitos de cortisol fecais é um método mais adequado. Adicionalmente, gatos com CIF podem apresentar maior grau de hematúria comparativamente a gatos saudáveis (Westropp *et al.*, 2006), introduzindo incertezas nos resultados do RCCU (McCobb *et al.*, 2005).

#### **6.4.1.5. Metabolitos de cortisol fecais**

A análise de metabolitos de cortisol fecais é uma ferramenta adequada e prática para determinar os níveis de cortisol em gatos (Schatz & Palme 2001; Young *et al.* 2004; Brown 2006), uma vez que aproximadamente oitenta e dois por cento deste glucocorticóide é excretado via fecal (Schatz & Palme, 2001). Trata-se de uma técnica não invasiva, pelo que a colheita das amostras não interfere com os resultados. Estes refletem uma média dos metabolitos de cortisol para o tempo de produção das fezes e, em gatos, as concentrações máximas foram encontradas após  $22 \pm 6$  horas após a administração de  $^{14}\text{C}$ -cortisol (Schatz & Palme, 2001) e  $^3\text{H}$ -cortisol (Graham & Brown, 1996).

As amostras devem, de preferência, ser colhidas e preparadas de fresco para garantir que contêm os níveis biológicos representativos dos metabolitos do cortisol (Millspaugh & Washburn, 2004). No entanto, os corticosteróides podem não estar distribuídos de forma uniforme nas amostras fecais e estar inversamente relacionados com o *output* fecal (Hayssen *et al.*, 2002).

#### **6.4.1.6. Cortisol capilar**

Os níveis de cortisol capilar refletem o tempo de crescimento do pelo e, caso as amostras sejam recolhidas de locais previamente tricotomizados, é possível determinar o período em que os níveis desta hormona estão refletidos. Trata-se de uma técnica não invasiva e, apesar de ser relativamente recente e necessitar de maior validação, foram realizados estudos que comprovam uma correlação positiva entre os metabolitos de cortisol fecais e os níveis de cortisol do pêlo (Accorsi *et al.*, 2008). Este pode ter origem diretamente no folículo piloso (Ito *et al.*, 2005; Slominski *et al.*, 2005) ou sistemicamente, no eixo HHA. No entanto, Stalder e Kirschbaum (2012) encontraram indícios de que o cortisol capilar reflete adequadamente os níveis deste glucocorticóide sistémico e consideram que os resultados parecem pouco afetados pela produção de cortisol folicular. Adicionalmente, Finkler e Terkel (2010) detetaram que as gatas inteiras selvagens que exibiam mais agressividade, apresentavam níveis mais elevados do que as fêmeas inteiras e castradas menos agressivas.

O pelo também pode funcionar como um local de armazenamento de cortisol, no entanto pouco se sabe sobre a forma como este é armazenado ou como circula no interior da haste capilar. De acordo com um estudo realizado em pessoas, foram detetadas concentrações significativamente mais baixas de cortisol nos segmentos distais das hastes capilares, comparativamente às proximais, e este glucocorticóide aparenta degradar-se ao longo do tempo no cabelo (Kirschbaum *et al.*, 2009). Todavia, não foram encontradas diferenças entre os segmentos de pelo proximal e distal em macacos rhesus (*Macaca Mulatta*) (Davenport *et al.*, 2006). A cor da pelagem e a quantidade de pigmento também parecem influenciar os níveis de cortisol, uma vez que os cães pretos de um estudo conduzido por Bennet & Hayssen (2010) apresentaram menores níveis deste corticosteróide do que os restantes. Tal pode ser explicado porque os pelos mais claros apresentam menos pigmentos do que os pretos (Kaliss, 1942; Russell, 1949), havendo mais espaço para o armazenamento de glucocorticóides (Bennet & Hayssen, 2010). Estes, por sua vez, estão envolvidos no desenvolvimento e diferenciação dos melanócitos (Slominski *et al.*, 2004; Roulin *et al.*, 2008) e na inibição do crescimento capilar associada ao stress (Botchkarev, 2003).

#### **6.4.1.7. Sistema imunitário**

Como já foi referido anteriormente, quando a homeostase de um organismo é comprometida, são ativados mecanismos alostáticos, por forma a restabelecê-la (Stella & Buffington, 2014). O stress agudo e relativamente pouco intenso pode estimular o sistema imunitário e aumentar os níveis de mediadores neuroendócrinos (Sapolsky *et al.*, 2000). No entanto, embora a ocorrência ocasional de reações agudas de cortisol possa não ser particularmente problemática para um organismo, a frequente ativação do eixo HHA está associada a uma série de efeitos mal-adaptativos (Chrousos & Kino, 2007). A carga alostática é um termo que expressa o impacto cumulativo prejudicial da manutenção da resposta do organismo a fatores stressantes, culminando numa diminuição da capacidade de este manter funções fisiológicas normais. Deste modo, a carga alostática resultante do stress crónico ou intenso pode, eventualmente, levar a imunossupressão (Sapolsky *et al.*, 2000), tornando o indivíduo mais susceptível a doenças (Pruett, 2003; Toats, 1995; Griffin, 1989). Adicionalmente, com o sistema imunitário suprimido, vão ser necessárias menores quantidades de agentes patogénicos para o animal ficar infetado (Sapolsky, 2004), aumentar o risco de vírus latentes se manifestarem clinicamente no indivíduo (Kennedy & Little, 2012; Day *et al.*, 2010; Lappin *et al.*, 2009; Pontier *et al.*, 2009; Edwards *et al.*, 2008) e fazendo com que fique mais sensível a infeções secundárias (Sykes, 2010).

## **6.4.2. Medição do stress através do comportamento**

### **6.4.2.1. Comportamentos de doença para medição do stress**

O stress, nesta espécie, tem sido identificado através dos comportamentos de doença (Stella *et al.*, 2011) que são respostas fisiológicas e comportamentais aos agentes patogénicos reconhecidos pelo sistema imunitário. Segundo Dantzer (2001), estes comportamentos incluem estratégias organizadas com o objetivo de facilitar a recuperação do organismo. Por exemplo, uma diminuição da atividade, comumente observada em gatos em resposta a fatores stressantes (Gooding *et al.*, 2012) permite preservar energia que pode ser utilizada para melhorar a atividade imunitária (Schneiderman *et al.*, 2005). Nesta espécie, os comportamentos de doença mais frequentes causados por stress são êmese de tricobezoares, comida ou bÍlis, periúria e diminuição do consumo de água e comida (Stella *et al.*, 2011). Os gatos com CIF apresentam sinais clÍnicos mais exuberantes em resposta a fatores stressantes, comparativamente a gatos saudáveis (Westropp *et al.*, 2006) e também exibem, muito frequentemente, medo e agressividade (Buffington *et al.*, 2006). O stress também afeta o comportamento dos gatos (Kessler & Turner, 1999b), podendo estes desenvolver comportamentos indesejados, que têm sido considerados factores de risco que podem culminar na rotura da relação com o tutor, aumentando o risco de eutanásia e entrega em abrigos (Salman *et al.*, 2000; Bernstein, 2007).

### **6.4.2.2. Cat-Stress-Score (CSS)**

O Cat-Stress-Score (CSS) é um protocolo para avaliação do stress em gatos através da observação do seu comportamento e postura. Trata-se do método mais comumente utilizado para esse fim e, de acordo com esta escala, existem sete níveis de stress possíveis, desde completamente relaxado a aterrorizado (anexo I) (Loberg & Lundmark, 2016; Rehnberg *et al.*, 2015; Vinke *et al.*, 2014; Broadley *et al.*, 2013; Moore & Bain, 2013; Gooding *et al.*, 2012; Tanaka *et al.*, 2012; Patel *et al.*, 2010; Gourkow & Fraser, 2006; McCobb *et al.*, 2005). Todavia, os resultados deste método foram comparados com os de medições fisiológicas e ainda não foram identificadas correlações. McCobb *et al.* (2005) não conseguiram identificar correlações entre os resultados do CSS e o RCCU correspondente, nem Rehnberg *et al.* (2015) conseguiram identificar a correlação entre o CSS e os metabolitos de cortisol fecais. No entanto, têm havido discussões sobre se de facto o CSS está relacionado com o stress ou com o medo subjacente (McMillan, 2012).

## **6.5. Imagiologia do trato urinário**

Os exames de diagnóstico por imagem do trato urinário são recomendados a todos os gatos com LUTS recorrentes, uma vez que a exclusão de urolitíase, de neoplasias ou de alterações anatómicas só é conseguida com recurso a este tipo de exames complementares (Buffington & Chew, 2007).

### **6.5.1. Radiografia**

O exame radiográfico deve incluir todo o trato urinário, devendo efetuar-se as projeções latero-lateral (LL) e ventro-dorsal (VD) (Weissova & Norsworthy, 2011), por forma a detetar a existência de cálculos urinários, tampões uretrais, corpos estranhos, alterações a nível renal, dos ureteres, da coluna caudal e estrutura óssea (Lulich, 2007b; Westropp, 2007b; Burns, 2014). Os cálculos urinários mais radiopacos são os de oxalato de cálcio e estruvite, sendo normalmente visíveis com diâmetro igual ou superior a dois a três milímetros (mm) (Buffington & Chew, 2007). Paralelamente, existem outros tipos de cálculos que são radiotransparentes, como os de urato de amónio. Resultados negativos não excluem a presença de cálculos urinários, coágulos, neoplasias e defeitos anatómicos (Lulich, 2007b; Westropp, 2007b; Burns, 2014).

### **6.5.2. Cistografia**

A cistografia de contraste é um meio de diagnóstico útil para detetar cálculos radiopacos, tampões uretrais, neoplasias, coágulos uretrais e defeitos anatómicos (como persistência de divertículo do uraco) (Little, 2012), para além de auxiliar na avaliação da espessura da bexiga (Chew, 2014). A uretrocistografia de contraste aparece normal em cerca de oitenta e cinco por cento dos gatos com CIF recorrente (Buffington & Chew, 2007) e em cerca de quinze por cento dos casos é possível observar um espessamento difuso ou assimétrico da parede da bexiga (Scrivani *et al.*, 1998). Em casos graves é possível detetar extravasamento de material de contraste na parede da bexiga (Buffington & Westropp, 2010). Pode ainda ser realizada cistografia de duplo contraste, podendo-se identificar espessamento focal ou difuso da parede vesical, permeação de agente de contraste na parede vesical, permeação do meio de contraste pela parede da bexiga para o abdómen em casos mais graves e preenchimento dos defeitos, nomeadamente coágulos sanguíneos e detritos celulares, com o meio de contraste. A uretrografia com contraste positivo em gatos machos vai ocasionalmente documentar a presença de um estreitamento focal da uretra, no entanto este pode ser difícil de determinar, pois depende do grau de preenchimento e taxa de injeção do meio de contraste na uretra. É importante realizar uretrografia de contraste em



gatos machos que tenham feito cateterização uretral e agora apresentem LUTS recorrentes (Buffington & Chew, 2007).

### 6.5.3. Ecografia

A ecografia é uma técnica minimamente invasiva que permite a avaliação do trato urinário (Chew, 2014). Para a realização deste exame, é aconselhável que os animais estejam em jejum, de forma a evitar a influência negativa do conteúdo gastrointestinal sobre a observação das estruturas de interesse (Ohlerth, 2011). É feita uma tricotomia abdominal, com posterior aplicação de gel de ecografia e o animal é colocado na posição mais adequada (Kinns, 2011). É preferível uma abordagem transabdominal com o paciente em decúbito dorsal, sendo, no entanto, possível colocá-lo em decúbito lateral esquerdo, direito ou em estação (Sutherland-Smith & Penninc, 2015). Para gatos e cães pequenos é utilizado um transdutor convexo, linear ou setorial, com uma frequência de 7,5 MHz (McAllister & Kealy, 2000). O exame é realizado nos planos longitudinal e transversal, desde o polo cranial até ao trígono da bexiga (Lang, 2006) (figuras 9, 10 e 11). Através da ecografia não é possível observar a uretra na sua totalidade, sendo apenas visível a sua porção proximal (Chew, 2010).

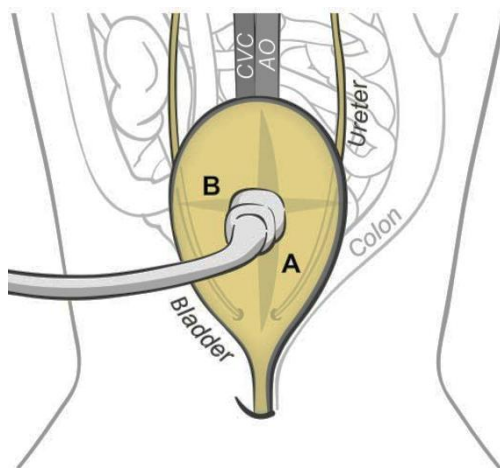


Figura 9. Imagem da bexiga e estruturas anatómicas adjacentes. O diagrama esquemático à direita mostra a posição da bexiga, o cólon localizado dorsalmente, aorta e a veia cava caudal, bem como as posições do transdutor para os planos de imagem longitudinal (A) e transversal (B). Legenda:

AO- aorta; CVC- veia cava caudal (Sutherland-Smith & Penninc, 2015).

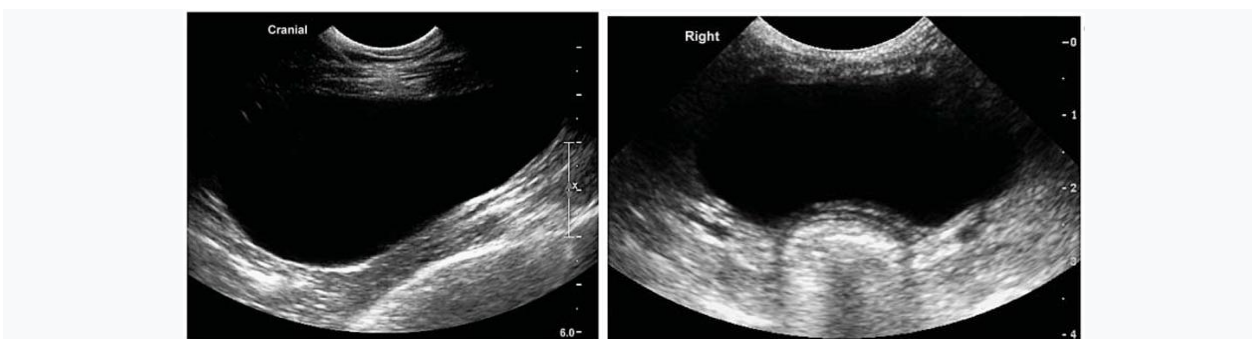


Figura 10 (esquerda). Ecografia em corte longitudinal da bexiga, com conteúdo anecogénico (Sutherland-Smith & Penninc, 2015).

Figura 11 (direita). Ecografia em corte transversal da bexiga (Sutherland-Smith & Penninc, 2015).

A ecografia permite avaliar a parede, detetando espessamentos e irregularidades, e o conteúdo da bexiga (Gerber, 2008), que normalmente é anecogénico (Sutherland-Smith, 2008; Barrett, 2011). No momento da realização do exame, a bexiga deve estar distendida para facilitar a visualização de qualquer alteração que possa estar presente e de forma a não sobrestimar a sua espessura (Chew, 2014). A espessura da parede diminui à medida que o volume da bexiga aumenta (Sutherland-Smith & Penninc, 2015) e, de acordo com Finn-Bodner (1995), esta varia de 1,3 a 1,7 mm em gatos (figura 12). Podem ser distinguidas quatro camadas da parede vesical, sendo elas a serosa (camada exterior hiperecogénica), a muscular (camada intermédia hipoeecogénica), a submucosa (camada interna hiperecogénica) e a mucosa (camada mais interna hipoeecogénica,).

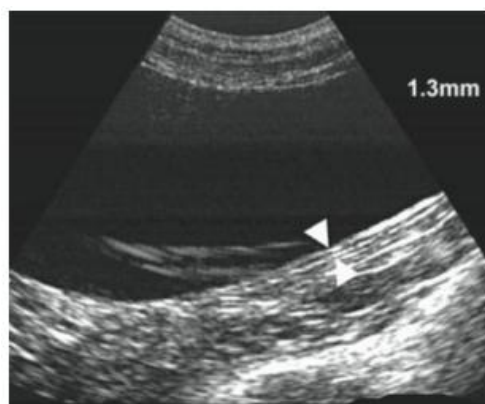


Figura 12. Ecografia em corte sagital de uma bexiga normal de gato. As setas evidenciam a espessura da parede do órgão (Lang, 2006)

Através da ecografia é ainda possível detetar a presença de massas, coágulos e cálculos urinários, independentemente da sua radiopacidade e desde que estes apresentem dimensões

superiores a dois milímetros (Gerber, 2008). A distinção entre detritos urinários que sedimentam na parede da bexiga, cristais urinários e pequenos urólitos é difícil, uma vez que cálculos pequenos podem não ter sombra acústica e por vezes detritos que se acumulam podem ter alguma sombra acústica (Buffington & Chew, 2007).

Um estudo recente revelou que a quantidade de sedimento urinário observado na ecografia era semelhante para gatos que apresentavam CIF obstrutiva e não obstrutiva. Adicionalmente, concluíram não existir relação entre este e a presença ou a ausência de cristais de estruvite (Chew, 2014).

Enquanto que na cistite aguda geralmente não se observam alterações ecográficas, na cistite grave e crónica frequentemente observa-se um espessamento difuso da parede da bexiga, com uma parede hiperecogénica e superfície mucosa irregular, que geralmente é mais pronunciada na porção cranioventral, podendo, no entanto, envolver toda a parede da bexiga nos casos mais graves (Lang, 2006).

#### **6.5.4. Cistoscopia**

A cistoscopia não é um exame de rotina para o diagnóstico de FLUTD (Forrester, 2004). No entanto, deve ser considerada quando os outros exames de diagnóstico falharam na identificação de uma etiologia (Little, 2012). Esta técnica encontra-se disponível em alguns centros de referência veterinários e permite a visualização de cálculos, divertículos uretrais, ureteres ectópicos e pólipos. A cistoscopia apresenta ainda a vantagem de permitir avaliar o grau de gravidade de eventuais hemorragias, edema, friabilidade e fibrose que possam estar presentes na parede vesical (Buffington & Chew, 2007). Nos gatos machos são utilizados fibroscópios de 1,1 mm e nas fêmeas com mais de 3 Kg são utilizados citoscópios rígidos de 2,8 mm (Westropp & Buffington, 2010). Na maioria das vezes, o vestíbulo e a uretra estão normais e em cerca de 40% dos gatos com CIF, a bexiga exhibe um grau variável de aumento do número de vasos, aumento da tortuosidade vascular, edema e petéquias hemorrágicas na submucosa (glomerulações) (Chew, 2014) (figura 13). Quando se aumenta a pressão de enchimento da bexiga aquando do uso do citoscópio, podem ser observados um aumento do número e tamanho de glomerulações e aumento do edema. Estes geralmente não são visualizados em bexigas de gatos saudáveis (Buffington & Chew, 2007). No caso de se observar alguma lesão, nomeadamente nódulos com suspeita de serem neoplásicos, devem-se realizar biópsias utilizando um citoscópio rígido, para aumentar a probabilidade de diferenciação entre alterações normais, inflamatórias e neoplásicas (Chew, 2014). No entanto, em machos, a possibilidade da colheita está comprometida, dada a limitação do diâmetro do lúmen uretral e o estreito canal de trabalho do uretroscópio (Weissova *et al.*, 2011). Esta técnica tem como desvantagem a

necessidade de anestesia, a contaminação e traumatismo do LUT e a dificuldade de realizar o procedimento em gatos machos (Bartges, 2004).



Figura 13. Imagem citoscópica da bexiga de um felídeo com CIF, onde se podem observar glomerulações (Chew, 2014)

#### **6.5.5. Avaliação urodinâmica**

Avaliações urodinâmicas podem ser úteis para detetar a presença de hiperatividade muscular (Dell *et al.*, 2009) ou de obstrução caudal da bexiga em pacientes com LUTS (Cameron & Gajewski, 2009). Para tal, são realizados cistometrogramas e perfis de pressão uretral. Em 2011, Wu e colaboradores realizaram um estudo urodinâmico em gatas com CIF, de forma a verificar se estas apresentavam hiperatividade do músculo da bexiga, avaliar a pressão uretral máxima e a pressão uretral de oclusão máxima, com posterior comparação destes valores com os obtidos em gatos saudáveis. Através da cistometrografia não foi detetada hiperatividade do músculo detrusor em nenhum dos pacientes, mas verificou-se que o limiar de volume instilado na bexiga foi significativamente mais baixo nas gatas com CIF, devido a uma diminuição da capacidade de distensão vesical. Verificou-se ainda que a pressão uretral máxima e a pressão de oclusão uretral do músculo liso e esquelético da uretra eram superiores nos gatos com CIF.

### **7. Tratamento**

Como já foi referido, em cerca de 85% dos casos de CIF os sinais clínicos desaparecem naturalmente ao fim de 2 a 3 dias, com ou sem tratamento (Buffington & Westropp, 2010). Os objetivos do tratamento passam pela diminuição da gravidade e duração dos sinais clínicos e

pelo aumento do intervalo entre recorrências (Westropp, 2014). Uma vez que os gatos com CIF são sensíveis a fatores ambientais stressantes, um objetivo importante da terapêutica é identificar e modificar estes fatores (Chew, 2011).

## **7.1. MEMO**

Os felídeos domésticos podem sentir stress se se encontrarem num ambiente em que não podem expressar o seu comportamento natural, originando comportamentos indesejáveis e de doença que afetam a relação tutor-gato. Os comportamentos adversos são especialmente problemáticos porque podem levar a abandono ou eutanásia (Patronek *et al.*, 1996).

A modificação ambiental multimodal (traduzido do inglês *multimodal environmental modification-MEMO*) baseia-se na implementação de alterações no ambiente dos gatos, na tentativa de reduzir a atividade do SRS (Chew, 2011), prolongando o intervalo entre episódios de CIF e reduzindo o risco de recorrências (Gunn-Moore & Caney, 2009). Deve ser realizado um questionário detalhado (anexo II) sobre o ambiente e história médica do felídeo, identificando possíveis fatores stressantes para este, com consequente desenvolvimento de planos MEMO. Esta estratégia deve ser tentada antes de outra terapêutica farmacológica e as alterações devem ser realizadas de forma gradual, para que o animal tenha tempo de se adaptar (Westropp, 2014).

### **7.1.1. Enriquecimento ambiental e redução do stress**

O enriquecimento ambiental refere-se a condições de habitação que promovem o aumento da estimulação sensorial, cognitiva e motora (Chew, 2011). Apesar do confinamento no interior proteger os felídeos domésticos de lesões, de contacto com predadores e de gatos de vida livre, que podem aumentar o risco de exposição a doenças infecciosas, os gatos domésticos devem ter acesso a locais exteriores seguros, uma vez que esse é o seu habitat natural. Andar à trela também é uma opção segura, desde que o animal tenha sido positivamente treinado para tal e a trela não esteja em tensão, permitindo-lhe escolher onde quer andar (Ellis, 2013). Quando há confinamento a um ambiente exclusivamente interior, o tutor tem a responsabilidade de assegurar que o gato consegue ocupar o seu tempo a desenvolver os seus comportamentos naturais (Heath, 2014), devendo estar disponíveis os recursos necessários para a redução do stress. As peças chave de recursos ambientais incluem alimentação, fontes de água, caixas de areia, arranhadores, locais para brincar, trepar, esconder e descansar (Ellis, 2013). Deve-se ter em atenção o número, a disposição dos recursos e formas de acesso, uma vez que estes constituem fatores de stress para o animal (Heath, 2014). É importante promover a privacidade aquando do

seu uso, pelo que Chew (2011) recomenda que o número de caixas de areia, bebedouros e comedouros estejam presentes em quantidade igual ao número de felídeos domésticos da casa + 1.

É aconselhada a aquisição de arranhadores, plataformas suspensas, esconderijos, brinquedos e camas apropriadas (Ellis, 2013). Os gatos parecem preferir monitorizar o ambiente que os rodeia de um ponto alto, sendo recomendada a instalação de estruturas de escalada, camas de rede, plataformas, rampas, prateleiras ou assentos à janela, para que o animal consiga observar o espaço exterior (figura 14) (Buffington & Chew, 2006; Ellis, 2013). Caso o gato tenha acesso ao exterior, devem estar disponíveis arranhadores, tais como um tronco de árvore ou madeira colocada verticalmente, coberta com corda (figura 15).

É essencial que em casas com vários gatos os locais seguros tenham mais do que uma entrada, para que o acesso não esteja bloqueado por outro gato. Devem existir muitos locais seguros e estes devem estar separados uns dos outros. Para felídeos domésticos com reduzida mobilidade, nomeadamente animais jovens e mais velhos, os locais seguros devem ser colocados a alturas relativamente baixas ou a níveis alcançáveis através de rampas, garantindo fácil acesso. Adicionalmente, a transportadora pode estar sempre disponível, numa área facilmente acessível, constituindo um lugar seguro portátil que minimiza o stress associado ao transporte ou a alterações no ambiente (figura 16) (Ellis, 2013).



Figura 14. Gato em local elevado, para controlar o ambiente de cima (Fotografia original)





Figura 15 (esquerda). Arranhador vertical em local exterior (Ellis, 2013)



Figura 16 (direita). Transportadora como local seguro para o felídeo (Fotografia original)

Quando se sentem seguros e relaxados, os gatos esfregam a cabeça e o corpo (figura 17) em determinados objetos, depositando feromonas (Westropp & Buffington, 2006; Westropp, 2007a e 2011), com o objetivo de marcar território e estabelecer barreiras no seu local de habitação. As feromonas são substâncias químicas que transmitem informação específica entre indivíduos da mesma espécie. Segundo Ellis (2013), os gatos usam o olfato e a informação química para avaliar o que está ao seu redor e maximizar a sensação de segurança e conforto. A informação química é detetada pelo órgão vomeronasal, um auxiliar olfatório que deteta feromonas. Deste modo, os humanos devem evitar usar produtos de limpeza ou substâncias que possam interromper a percepção sensorial do gato e o perfil olfatório que este associa ao seu ambiente habitual (Ellis, 2013).



Figura 17. Deposição de feromonas na parede (Fotografia original)

Buffington *et al.* (2006b) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos da modificação ambiental no tratamento de gatos com CIF, tendo estes apresentado uma redução significativa dos sinais clínicos. Nesse mesmo estudo, verificou-se que os felídeos domésticos demonstravam uma diminuição do medo, nervosismo e agressividade. Seawright e colaboradores (2008), demonstraram que a redução do stress e o enriquecimento ambiental são peças fundamentais no tratamento de CIF. Estes acompanharam um gato com esta doença que teve uma recorrência passado 6 meses do início do tratamento, devido a uma falha no manejo ambiental estabelecido.

### 7.1.2. Comportamento alimentar

Os gatos devem ser alimentados individualmente num local silencioso, longe do caixote de areia, sem correntes de ar, sem movimentos súbitos e sem eletrodomésticos que possam iniciar-se inadvertidamente e onde não sejam incomodados por outros animais (Masserman, 1950). O comportamento predatório dos gatos deve ser estimulado, utilizando dispositivos de alimentação e práticas que requeiram que o gato ativamente adquira comida. Tal pode ser conseguido escondendo pequenas quantidades de alimento pela casa, colocando alimento seco num *food puzzle*, recipiente de onde o gato tem de retirar croquete a croquete, disponibilizar bolas dispensadoras de ração, garrafas ou caixas de cartão com alguns orifícios, promovendo refeição pequenas, mas frequentes (figura 18) (Ellis, 2013).



Figura 18. Exemplo de brinquedo (pirâmide de cartão) que estimula o comportamento predatório natural (Ellis, 2013)

Relativamente ao tipo de dieta, não foram publicados estudos que sustentassem a ideia de que dietas acidificantes são benéficas para o tratamento de CIF crónica. No entanto, em gatos machos obstruídos e que apresentem cristalúria de estruvite pronunciada, a utilização destas



pode ser justificada, por forma a prevenir obstrução uretral recorrente (Westropp, 2014). Sendo a obesidade um fator predisponente, pode ser implementado um programa de redução de peso (Michel & Scherk, 2012). No caso de doenças concomitantes estarem presentes, estas devem-se ter em consideração quando se fazem recomendações dietéticas e ambientais (Westropp, 2014). Segundo um estudo realizado por Beata e colaboradores, em 2007, a proteína hidrolisada de leite pode ajudar a reduzir a ansiedade em gatos. Esta proteína é encontrada em Zylkene (MSD), Royal Canin Calm e Hill's c/d Urinary Stress, que também contém L-triptofano, para ajudar a reduzir o stress, e GAG na sua composição. De acordo com um estudo realizado, os felídeos domésticos alimentados com a ração Hill's c/d Multicare apresentam cerca de 89% redução dos sinais clínicos de CIF, comparativamente com gatos com uma dieta normal (Kruger *et al.*, 2013). Alterar a dieta vai reduzir a DU mais facilmente, idealmente até 1.035 (Markwell *et al.*, 1999; Gunn-Moore & Shenoy, 2004). Deve ser realizada uma transição gradual de dieta para uma apropriada e esta deve ser, idealmente, húmida por forma a aumentar a ingestão de água (Westropp, 2014).

Relativamente ao consumo de água, deve-se encorajar o gato a beber, com o objetivo de diminuir a DU e reduzir a concentração das substâncias nocivas da urina que provocam irritação da mucosa vesical e geram inflamação e sensação dolorosa, tal como ureia e cloreto de potássio (Westropp, 2014). A forma, o tamanho e o material do bebedouro também influenciam a ingestão de água, tendo cada felídeo as suas próprias preferências. Deste modo, o tutor deve oferecer diferentes recipientes de água, ajudando a avaliar a preferência do animal. Quando os bebedouros são demasiado estreitos, as suas vibrissas podem tocar na sua estrutura aquando do abeberamento, contribuindo como fator de stress e não proporcionando uma sensação de relaxamento que é necessária para um nível de ingestão adequado (Becvarova, 2014). É importante a existência de um recipiente de água para cada felídeo da casa e estes devem ser limpos regularmente e a água deve ser mudada diariamente de modo a que esteja sempre limpa e fresca (Buffington, 2002). Adicionalmente, os gatos gostam de beber água que esteja em movimento, podendo o tutor utilizar uma fonte de água ou torneiras (Westropp, 2014).

### **7.1.3. Brinquedos/ Presas**

A brincadeira pode ser usada com o objetivo de os felídeos domésticos expressarem o seu comportamento predatório e fazerem exercício. Para tal, deve-se providenciar brinquedos, oportunidades para brincar baseadas na interação entre gato-tutor e entre gatos socialmente compatíveis. O tutor deve recompensar o animal com uma guloseima após brincadeira ou interação consigo (Ellis, 2013). Podem-se utilizar brinquedos pequenos e móveis, que mimetizam

características de presas (Bohnenkamp, 1991), canas de pesca com a “presa” suspensa (figura 19), penas, brinquedos com *cat nip* e focos de luz (Heath, 2014). Devem-se usar brinquedos que os gatos possam manipular com as suas patas ou boca e que possam conter comida (Ellis, 2013), uma vez que é mais interessante do ponto de vista felídeo que este tenha de se esforçar para obter alimento (Heath, 2014). Pode-se esconder brinquedos em caixas *puzzle* ou outras localizações que necessitem de procura, localização e captura e é essencial ir alternando os brinquedos para evitar habituação e que o gato se aborreça (Halls *et al.*, 2001).

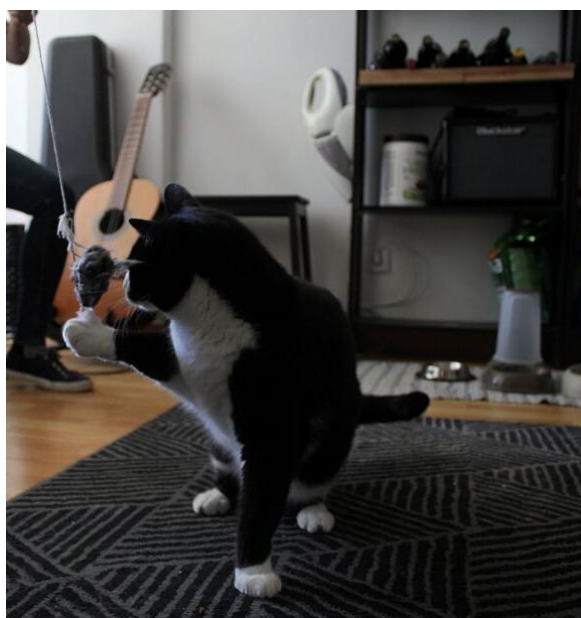


Figura 19. Brinquedo que mimetiza presa e que o gato consegue manipular com as patas e boca  
(Fotografia original)

#### **7.1.4. Caixas de areia**

As caixas de areia devem estar em locais facilmente acessíveis, tranquilos e silenciosos, onde não exista movimentação repentina, nem barulhos inesperados (Buffington, 2002). Idealmente, devem ser colocados em divisões com mais do que uma entrada para diminuir as possibilidades de confronto e aumentar as hipóteses de fuga (Horwitz, 2014). Alguns gatos apresentam preferências relativamente à abertura, ao tamanho e ao formato do caixote (Borchelt, 1991), pelo que a alteração do tipo de areia ou de caixa deve ser ponderada, pois pode desencadear um episódio de CIF (Chew & Buffington, 2007; Westropp, 2011; Ograin, 2013; Heath, 2014b). Relativamente à profundidade, é preferível o uso de caixas de areia de paredes mais altas e com

quantidade de substrato suficiente para possibilitar comportamentos naturais de dejeção, nomeadamente escavar e cobrir urina e fezes, que funciona como comportamento de mimetização de encobrir o rasto para possíveis predadores (Gunn-Moore, 2008). As caixas de areia devem ser limpas semanalmente com detergente apropriado e as fezes devem ser retiradas diariamente já que alguns gatos são muito sensíveis a caixas de areia sujas (Chew & Buffington, 2007; Westropp, 2011; Ograin, 2013; Heath, 2014b). Adicionalmente, segundo Neilson (2009), devem ser evitadas caixas de areia com odores cítricos.

#### **7.1.5. Gestão de conflitos**

##### **7.1.5.1. Interação com outros gatos**

Numa casa com muitos gatos, um felídeo pode ser parte de um grupo social ou pode-se comportar de forma solitária (Ellis, 2013). Contrariamente a outras espécies, os gatos não tentam estabelecer uma hierarquia de dominância ou estratégias de resolução de conflitos, preferindo diminuir o seu nível de atividade e evitar encontros com os outros felídeos domésticos residentes da casa (Berstein & Strack, 1996). Os encontros sociais destes animais são caracterizados por terem elevada frequência, mas pouca intensidade. Deve haver separação suficiente dos recursos para sustentar todos os gatos e grupos sociais. Cada gato deve ter o seu local separado de alimentação e cada grupo na mesma casa deve ter os seus recursos separados fisicamente de forma a não terem de partilhar o acesso com outros grupos sociais (Ellis, 2013). Caso não existam recursos suficientes, é expectável que indivíduos pertencentes a grupos sociais distintos estejam expostos a fatores de stress aquando da sua utilização (Heath, 2014). Há vários comportamentos característicos que geralmente ocorrem apenas entre gatos que se afiliam positivamente entre eles: esfregar a cara ou corpo entre si, enrolamento de caudas, descansar ou dormir em contacto físico ou próximos (figura 20), brincar juntos, *alogrooming* (figura 21) (Ellis, 2013).

É importante ter em consideração que o contacto social forçado, como a apresentação de um novo elemento na casa, contraria o comportamento natural desta espécie, podendo constituir um fator stressante. O tutor deve verificar se existem confrontos, lutas, vocalizações hostis ou sinais de aversão subtis, como evitarem o contato ou fitarem-se fixamente. É ainda essencial perceber se existe contacto com gatos do exterior, se estes recorrem aos recursos do paciente, se ocorre contacto visual através de janelas e onde e quando ocorrem os encontros, contribuindo para aumentar o nível de stress.



Figura 20 (esquerda). Gatos a dormir juntos (Fotografia original)

Figura 21 (direita). *Allogrooming* (Fotografia original)

#### 7.1.5.2. Interação com pessoas

Os gatos são animais de companhia que beneficiam de interação social com pessoas de forma regular, amigável e previsível (Ellis, 2013). As preferências sociais entre os felídeos domésticos variam amplamente e são influenciadas por fatores como genética, condições iniciais de criação e experiências de vida (Halls *et al.*, 2001). Muitos preferem contacto com pessoas com elevada frequência e baixa intensidade. A interação com os gatos não deve ser forçada e deve-se deixar o animal iniciar, escolher e controlar o tipo de interação. Esta pode ser acariciar, *grooming*, brincar ou que falem com ele, que lhe peguem ao colo, sentar-se ou deitar-se ao colo de uma pessoa. As pessoas devem-se baixar ao nível do gato, evitar contacto visual fixo e dar-lhe tempo para se aproximar, cheirar as mãos, reconhecer e ter contacto físico (Ellis, 2013). Se o gato parecer relaxado e quiser interagir, pode-se afagar suavemente a cabeça (Soennichsen & Chamove, 2002) e falar gentilmente. Os sinais de relaxamento e a manifestação do desejo do animal na interação com pessoas são: piscar os olhos devagar, ronronar, roçar o focinho ou cabeça na pessoa (figuras 22 e 23), tentativas de subir para o colo da pessoa ou ficar próximo dela, empurrar o corpo contra a mão de alguém com quem não estava a interagir e exposição da barriga (área que consideram ser muito vulnerável). Quando um gato acaba a interação não se deve forçar o contacto (Ellis, 2013).

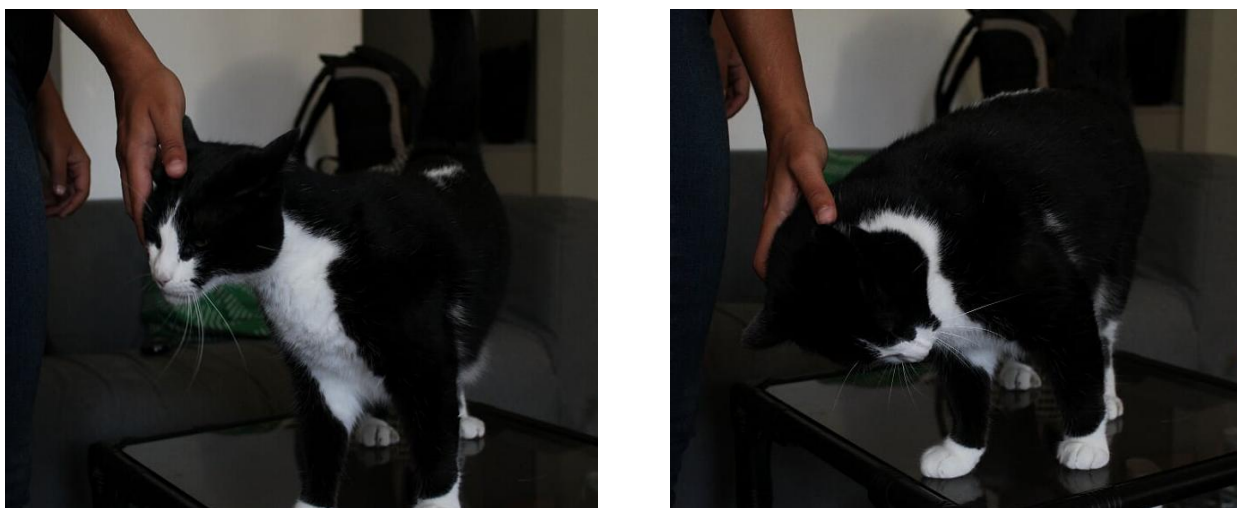


Figura 22 e 23. Gato a demonstrar que quer interação com uma pessoa (Fotografias originais)

Adicionalmente, deve-se ter em consideração que as interações e demonstrações de afeto forçadas e demasiado prolongadas, frequentemente apresentadas por crianças, podem constituir um fator de stress, sendo essencial observar como o animal reage à sua presença. É importante verificar a reação do gato perante visitantes (Heath, 2014a) e ter em consideração que simples situações do quotidiano podem ser stressantes na sua perspetiva. Os tutores devem ser reeducados de forma a permitirem que seja o gato a iniciar a interação, promovendo-se uma contenção manual mínima (Heath, 2014).

## 7.2. Feromonas

Como já foi referido, as feromonas são substâncias químicas que transmitem informação altamente específica entre animais da mesma espécie (Westropp, 2014). Foi desenvolvido um análogo sintético da fração F3 da feromona facial felina (FFF3) com o intuito de diminuir a ansiedade comportamental em gatos (Griffith *et al.*, 2000). Apesar de se desconhecer o seu exato mecanismo de ação, sabe-se que atua ao nível do hipotálamo e do sistema límbico, alterando o estado emocional do gato (Westropp, 2014). Reduz os níveis de stress e a concomitante ativação do SNS, fulcral no desencadeamento de CIF (Hostutler *et al.*, 2005). Num estudo realizado por Gunn-Moore e Cameron (2004), não se registou uma diferença muito significativa entre gatos com esta substância e um placebo. No entanto, os gatos em contacto com o análogo sintético da FFF3 exibiram menor recorrência de CIF e menos traços comportamentais negativos. Foi ainda referido um aumento do *grooming* e da alimentação em animais hospitalizados (Griffith *et al.*, 2000), uma diminuição da marcação com urina (Mills & White, 2000) e arranhar (Pageat & Gaultier, 2003) com a utilização do análogo desta feromona. Utilizar um difusor desta substância,

24 horas por dia, proporciona uma distribuição uniforme por toda a casa. No entanto, deve ser usado em associação a um enriquecimento ambiental eficaz, por forma a diminuir o stress nestes animais (Gunn-Moore, 2014). Tem ainda sido observado que a utilização do análogo da FFF3 ajuda a reduzir a ansiedade que os gatos exibem em circunstâncias não familiares (Frank *et al.*, 2010; Griffith *et al.*, 2000). Segundo um estudo piloto realizado para avaliar a atuação desta substância na CIF, houve uma diminuição dos dias em que exibiram os sinais clínicos, apesar deste não ter sido significativo (Gunn-Moore & Cameron, 2004). Existe ainda no mercado um análogo sintético da fração F4 da feromona facial felina que foi desenvolvido com o objetivo de criar um ambiente familiar entre o gato e animais ou indivíduos desconhecidos, fomentando interações positivas e que pode ser utilizado para complementar a ação do análogo da FFF3 (Ellis, 2009).

### **7.3. Fármacos**

Se a terapêutica com MEMO e possível associação de feromonas não for suficiente para controlar os sinais clínicos, pode ser considerada a terapêutica farmacológica. Existem vários fármacos recomendados para a CIF, mas poucos estudos foram realizados para comprovar a eficácia dos mesmos. Estes não devem ser utilizados em gatos com apresentação inicial de LUTS e, caso sejam usados, não devem ser suspensos abruptamente (Westropp, 2014).

#### **7.3.1. Glicosaminoglicanos**

O uso de GAG deve ser considerado após a implementação do correto manejo ambiental e nutricional (Gunn-Moore & Shenoy, 2004). A suplementação com GAG pode ser benéfica se os GAG exógenos se ligarem ao urotélio danificado e diminuírem a sua permeabilidade. Eles também podem conter propriedades analgésicas e anti-inflamatórias (Gunn-Moore, 2014). Há muitos tipos de suplementos de GAG, tais como o Cosequin® que contém glucosamina e sulfato de condroitina (Little, 2012) e polissulfato de pentosano (PPS) injetável está disponível como Cartrophen Vet® (Biopharm). Existem ainda alguns suplementos que contêm outros compostos benéficos associados, como Cystease® (Ceva Animal Health), que contem NAG e ácido hialurónico e L-triptofano (para reduzir o stress) (Gunn-Moore, 2014).

Foram realizados vários estudos para avaliar a eficácia de GAG na terapêutica de CIF (Gunn-Moore & Shenoy, 2007). Gatos suplementados com N-Acetil-Glucosamina (NAG) oral não demonstraram diferenças significativas (Gunn-Moore & Shenoy, 2004), no entanto, outro estudo realizado por Panchaphanpong e colaboradores (2011) registou uma ligeira redução da hematúria e redução de dor não quantificada. Adicionalmente, a administração oral (Chew *et al.*,

2009) e subcutânea (Wallius & Tidholm, 2009) de PPS, um derivado de hidrato de carbono semi-sintético semelhante aos GAGs, não se mostrou clinicamente eficaz. Contudo, alguns gatos pareceram beneficiar de suplementação com GAG. Além disso, um estudo piloto sugeriu que GAG instilados na bexiga em 3 ocasiões durante 24 horas mostraram potencial em reduzir o risco de recorrência de reobstrução na primeira semana (Bradley & Lappin, 2013). Estes suplementos podem ser administrados em doses superiores na altura da apresentação inicial e depois reduzidas para níveis de manutenção.

### **7.3.2. Analgésicos e anti-inflamatórios**

É importante considerar tratamentos que providenciem analgesia, uma vez que a percepção de dor crónica pode amplificar o *outflow* noradrenérgico (Chew, 2011). Os analgésicos podem ser prescritos em episódios agudos da doença em que haja dor, para quebrar o ciclo de dor e inflamação (Little, 2012). A facilidade de administração é importante para diminuir o stress associado à administração do medicamento (Little, 2012). Estes fármacos raramente são suficientes como terapêutica única, devendo ser combinados com as modificações ambientais e dietéticas (Gunn-Moore, 2014).

Da vasta lista podem destacar-se anti-inflamatórios não esteróides, como o cetoprofeno, carprofeno e meloxicam; analgésicos, como o butorfanol, buprenorfina, tramadol e fentanil e anti-inflamatórios esteróides, como a prednisolona e a dexametasona (Kruger *et al.*, 2014). Pode-se associar a administração de buprenorfina e maropitant nos gatos com CIF. A buprenorfina deve ser utilizada na dose 0.02 mg/kg a cada 6-8 horas, via intravenosa, intramuscular, subcutânea ou oral (Claude, 2015).

O maropitant é um antagonista NK-1, potente analgésico visceral e bloqueador da ativação da SP (Gunn-Moore, 2014) e deve ser administrado na dose 1 mg/kg via subcutânea a cada 24 horas (Trepanier, 2015).

### **7.3.3. Antidepressivos tricíclicos**

Os antidepressivos tricíclicos (TCA's) devem ser reservados para casos crónicos de CIF, quando a implementação de MEMO, a alteração da dieta e a utilização de feromonas não foram suficientes para a recuperação do animal ou quando se prevê stress não evitável, como mudança de casa ou estadia num gatil. No entanto, dois estudos de controlo em gatos mostraram que tratamentos de sete dias aumentaram os riscos de recorrência (Kraijer *et al.*, 2003; Kruger *et al.*, 2003). TCA's têm efeitos anti-inflamatórios, anti-adrenérgicos, analgésicos, anti-depressivos e



anti-colinérgicos, aumentando a capacidade vesical e relaxando a uretra e ureteres. Um desses exemplos é a amitriptilina que pode fornecer analgesia pela inibição da recaptação de NE nos terminais nervosos noradrenérgicos e possivelmente pela inibição de vários neurónios nociceptivos no núcleo espinal do trigêmeo (Buffington & Westropp, 2010). Esta substância não é eficaz a curto prazo, uma vez que leva várias semanas a ter um efeito máximo (Kruger *et al.*, 2003), no entanto demonstra-se benefícios quando administrada por longos períodos (no mínimo um ano) e só deve ser utilizada em casos graves e recorrentes. Parece ser um fármaco seguro e parece ser eficaz na dose baixa 0.5mg/kg-2mg/kg por dia (Gunn-Moore, 2014). É sugerido que a amitriptilina seja administrada inicialmente na dose mais baixa e ao final do dia, devido aos seus efeitos sedativos. A dose pode ser aumentada progressivamente até se atingirem os efeitos desejados (Westropp, 2011).

Outras substâncias como a clomipramina e têm sido mencionadas para o tratamento de CIF (Westropp, 2007a e 2008). A clomipramina é uma amina terciária como a amitriptilina e tem demonstrado uma diminuição significativa da marcação urinária em gatos, na dose 0.25mg/kg-0.5mg/kg por dia, via oral (Gunn-Moore, 2014). Apresenta menores propriedades anticolinérgicas que a amitriptilina e quando conjugada com terapia ambiental foi descrita como tendo sucesso na diminuição de problemas de ansiedade e distúrbios obsessivos compulsivos em gatos (Buffington & Westropp, 2010).

Se não se verificar nenhuma melhoria no estado clínico do felídeo ou se a administração for demasiado stressante, estes fármacos devem ser descontinuados gradualmente, durante uma a duas semanas. Efeitos colaterais da administração de TCA's incluem sedação, letargia, hepatotoxicidade, aumento de peso e retenção urinária. Deste modo, caso reapareçam os sinais clínicos após início de terapêutica com estes fármacos, durante um longo período, deve-se verificar se existe urolitíase (Westropp, 2014) e, devido à hepatotoxicidade, é prudente avaliar a função do fígado antes e durante o tratamento (Gunn-Moore, 2014).

#### **7.3.4. Inibidores da recaptação da serotonina**

Os inibidores da recaptação da serotonina, como a fluoxetina, podem causar menos efeitos secundários do que os TCA's (Gunn-Moore, 2014), nomeadamente ansiedade e distúrbios de sono, e têm utilidade variável em casos de micção inapropriada (Westropp, 2014). No entanto, ainda não estão licenciados para gatos e a sua eficácia no tratamento de CIF não foi comprovada (Hart *et al.*, 2005). A fluoxetina deve ser administrada via oral na dose 1mg/ Kg a cada 24 horas. Este fármaco também não deve ser interrompido abruptamente (Westropp, 2014).



### 7.3.5. Anticolinérgicos

A propantelina é um fármaco anticolinérgico que provoca relaxamento muscular do músculo detrusor. Este fármaco tem sido recomendado para o tratamento da incontinência urinária associada a CIF. Caso os gatos com CIF aguda não respondam à terapêutica com anti-inflamatórios e analgésicos, a utilização deste composto deve ser ponderada (Forrester & Roudebush, 2007), na dose 0,25-0,5 mg/Kg de 8 em 8 horas, via oral (Coates, 2004).

### 7.3.6. Antiespasmódicos

Os espasmos podem ser iniciados por dor local ou inflamação e pode afetar músculo liso e/ou esquelético. Os fármacos anti-espasmódicos raramente têm efeitos colaterais associados; no entanto deve ser avaliado o risco de doença renal ou cardíaca e medir a pressão arterial sistêmica, uma vez que pode ocorrer hipotensão e/ou hepatotoxicidade aquando da sua utilização (Gunn-Moore, 2014). Os fármacos injetáveis podem ser administrados para aliviar a obstrução uretral, seguida de 7 a 14 dias de prazosina (Hetrick & Davidow, 2013).

A prazosina e a alfuzosina são fármacos que têm a sua eficácia comprovada no tratamento de CIF, funcionando como bloqueadores seletivos dos recetores  $\alpha_1$ -adrenérgicos presentes no trato urinário distal, prevenindo os espasmos da musculatura uretral (Gunn-Moore, 2003; Lane & Westropp, 2009).

Abaixo encontram-se registadas as substâncias anti-espasmódicas, as doses e vias de administração (Tabela 4).

Substâncias	Dose	Via de adm.	Atuação m. liso ou m. estriado
Acrepromazina	0.05-0.2 mg/Kg	IV, IM, SC	Músculo liso
	1 – 3 mg/ Kg SID	PO	
Prazosina	0.25-1 mg/gato TID-BID	PO	Músculo liso
Fenoxibenzamina	0,5-1 mg/ Kg BID	PO	Músculo liso
Amitriptalina	0,5-1 mg/ Kg SID	PO	Músculo liso
Dantroleno	0,5-2 mg/ Kg BID	PO	Músculo esquelético
	0,5-1 mg/Kg	IV	
Besilato de atracúrio 10 mg/Kg	0,2 ml + 3,8 ml de NaCl 0,9%	Intrauretral (flush)	Músculo esquelético

Tabela 4. Substâncias antiespasmódicas (segundo Galluzzi *et al.*, 2012)

### **7.3.7. Agentes antimicrobianos**

Ao longo dos anos têm sido prescritos alguns antibióticos para o tratamento de CIF, tais como doxiciclina, cefalexina, enrofloxacin, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico e cloranfenicol (Kruger *et al.*, 2014). No entanto, não são aconselhados no tratamento de rotina de CIF, pois o seu uso indiscriminado leva ao aumento das resistências bacterianas a estes (Forrester & Roudebush, 2007).

### **7.4. Recurso à Medicina Complementar- Acupuntura**

A acupuntura é um dos recursos que compõem a medicina tradicional chinesa (Giovaninni & Piai, 2010). Na maioria das vezes, os animais de estimação permitem a realização deste procedimento e relaxam aquando da inserção das agulhas, o que parece ser resultado da produção de neurotransmissores, que ocorre durante e imediatamente após a acupuntura, fazendo com que não queiram escapar ou morder, favorecendo inclusive a adesão do tutor ao procedimento terapêutico (Scott, 2001). Ocorre uma estimulação neuronal periférica, com consequente envio de mensagens que alcançam o SNC, nomeadamente o LC (Takeshige *et al.*, 1993) e modulação dos sistemas autónomo, endócrino e neuro-imunitário, através da ativação do eixo HHA, gerando respostas antinociceptivas, anti-inflamatórias e homeostáticas (Baldry, 2002; Cabioglu & Arslan, 2008). Segundo Giovanini e Piai (2010), a acupuntura pode ter um papel importante no tratamento de CIF, uma vez que o seu estímulo provoca a libertação de encefalinas que atuam como neurotransmissores, bloqueando a libertação da SP pelas fibras aferentes tipo-C, impedindo assim que a mensagem nociceptiva chegue às células recetoras, no corno dorsal da medula espinhal. Além da ativação dos mecanismos de antinocicepção, redução do stress, promoção da homeostasia, Cabioglu e Arslan (2008) referem que favorece a contratilidade vesical. Deste modo, a associação da acupuntura aos procedimentos médicos convencionais pode potencializar o tratamento, pelo sinergismo dos dois métodos (Foganholti *et al.*, 2007).

### **Parte III. Avaliação ecográfica comparativa das adrenais de gatos com CIF e saudáveis**

---

#### **1. Objetivos**

Com o presente estudo pretende-se:

- 1) Verificar se as adrenais dos gatos com cistite idiopática felina evidenciam alterações ecográficas;
- 2) Realizar um estudo comparativo das dimensões das adrenais dos gatos com história de cistite idiopática felina e de gatos saudáveis.

#### **2. Materiais e Métodos**

O estudo realizado compreendeu uma amostra de 20 indivíduos (n=20) da espécie *Felis catus*, da raça Europeu Comum, dividida em 2 grupos: um grupo controlo (GC) com 10 animais saudáveis (n=10) e um grupo de estudo (GE) com 10 animais com CIF (n=10) analisados no HEV-FMV, no período de 2 de outubro de 2017 a 31 de agosto de 2018. O GC foi constituído por felídeos domésticos do sexo feminino e masculino, saudáveis, FIV e FeLV negativos, não apresentando alterações a nível do exame clínico nem a nível da medicina laboratorial. O GE integrou indivíduos com diagnóstico de CIF, tendo sido descartadas todas as outras doenças que provocam alterações de micção.

Todo o protocolo de avaliação dos doentes foi efetuado sem recurso a sedação ou anestesia e compreendeu as seguintes etapas: exame físico, colheita de urina para urianálise tipo II e urocultura, radiografia abdominal e ecografia abdominal para avaliação do trato urinário e das glândulas adrenais.

A colheita de urina para caracterização do GE foi realizada por cistocentese ecoguiada. Posteriormente realizou-se urianálise com avaliação de tira de urina do tipo Urantest 11C®.

A técnica ultrassonográfica foi executada sempre pelo mesmo operador, que fez uso do aparelho GE Vivid S6. Foi realizada tricotomia na região abdominal com uma tosquiadora elétrica e os animais foram posicionados em decúbito lateral direito e esquerdo e contidos fisicamente com auxílio de dois assistentes, tendo um segurado os membros torácicos e outro os membros pélvicos. Foram aplicados álcool e gel à base de água na região abdominal e, com auxílio de um transdutor semi-convexo com frequência de 7,5 MHz, foi feito um exame abdominal completo e sistemático dos animais, envolvendo avaliação de bexiga, baço, rins, fígado, trato gastrointestinal e das adrenais. Relativamente à dimensão das adrenais, foi realizada a medição da espessura

dorsoventral, no corte longitudinal. Além das medidas foram avaliados a forma, ecogenicidade e ecotextura destas glândulas. Todas as medições foram realizadas duas vezes, retirando o transdutor do contato com o animal e reposicionando-o, sendo aproveitada a imagem com maior dimensão a fim de não menosprezar o tamanho das adrenais. As imagens foram guardadas para posterior avaliação.

Para o registo e organização dos dados recolhidos recorreu-se ao programa informático Microsoft Excel 2011® e para a análise estatística dos resultados obtidos utilizou-se o programa informático SPSS Statistics 22®.

Para a caracterização da amostra dos GC e GE foi necessário realizar o teste de *ShapiroWilk* para determinar se as variáveis em estudo apresentavam uma distribuição normal. Uma vez que a distribuição não era normal, foram calculados os valores da mediana e intervalo interquartil e, por forma a comparar os resultados dos grupos, foi realizado o teste não paramétrico *Wilcoxon*. Consideraram-se significativos valores de  $p < 0,05$ .

### **3. Resultados**

#### **3.1 Caracterização da Amostra**

O GC foi constituído por 10 indivíduos ( $n=10$ ), sendo 5 fêmeas e 5 machos, com uma média de idade de  $8,2 \pm 4,28$  anos, tendo o indivíduo mais novo 4 anos e o mais velho 16. Os valores médios das dimensões da adrenal esquerda do GC foram de  $0,364 \pm 0,109$  cm (com um mínimo de 0,27 cm e um máximo de 0,43) e da adrenal direita de  $0,409 \pm 0,083$  cm (com um mínimo de 0,28 cm e um máximo de 0,56 cm).

O GE foi constituído por 10 indivíduos ( $n=10$ ), 2 do género feminino e 8 do masculino, com uma idade média de  $6 \pm 2,65$  anos, tendo o gato mais novo 2 anos e o mais velho 12 anos. Os valores médios das dimensões da adrenal esquerda foram de  $0,392 \pm 0,076$  cm (com um mínimo de 0,26 cm e um máximo de 0,52) e da adrenal direita de  $0,377 \pm 0,055$  cm (com um mínimo de 0,28 cm e um máximo de 0,45 cm).

Os resultados obtidos foram registados e apresentados nas tabelas 4 e 5.

Adicionalmente, as glândulas adrenais dos 20 gatos presentes no estudo (100%) apresentaram forma oval, eram uniformemente hipoecogénicas relativamente ao tecido adjacente e ao córtex renal e sem alteração da ecotextura. No presente estudo não foi possível visualizar a diferenciação entre córtex e medula, nem a cápsula da glândula.

	M / F	Idade	Adrenal esq (cm)	Adrenal drt (cm)
Gato 1	F	5 A	0,40	0,56
Gato 2	M	15 A	0,41	0,44
Gato 3	M	5 A	0,34	0,49
Gato 4	F	4 A	0,33	0,28
Gato 5	F	7 A	0,29	0,29
Gato 6	M	8 A	0,43	0,43
Gato 7	F	6 A	0,27	0,34
Gato 8	M	12 A	0,42	0,46
Gato 9	M	16 A	0,37	0,41
Gato 10	F	4 A	0,38	0,39

Tabela 5. Resultados dos gatos saudáveis. Legenda: M- sexo masculino; F- sexo feminino; A- anos; esq- esquerda; drt- direita; cm- centímetros.

	M / F	Idade	Adrenal esq (cm)	Adrenal drt (cm)
Gato 1	M	3 A	0,31	0,45
Gato 2	M	7 A	0,26	0,33
Gato 3	M	4 A	0,37	0,28
Gato 4	M	7 A	0,52	0,41
Gato 5	F	6 A	0,37	0,32
Gato 6	M	7 A	0,42	0,39
Gato 7	M	7 A	0,47	0,45
Gato 8	F	12 A	0,45	0,40
Gato 9	M	5 A	0,43	0,41
Gato 10	M	2 A	0,32	0,33

Tabela 6. Resultados dos gatos com CIF. Legenda: M- sexo masculino; F- sexo feminino; A- anos; esq- esquerda; drt- direita; cm- centímetros

### 3.2. Comparação dos resultados obtidos no GC e GE

Os valores obtidos na medição das adrenais esquerdas do GE são superiores aos obtidos no GC. Relativamente às adrenais direitas, o GC apresentava adrenais de maiores dimensões comparativamente ao GE (tabela 6 e 7 e gráficos 1 e 2).

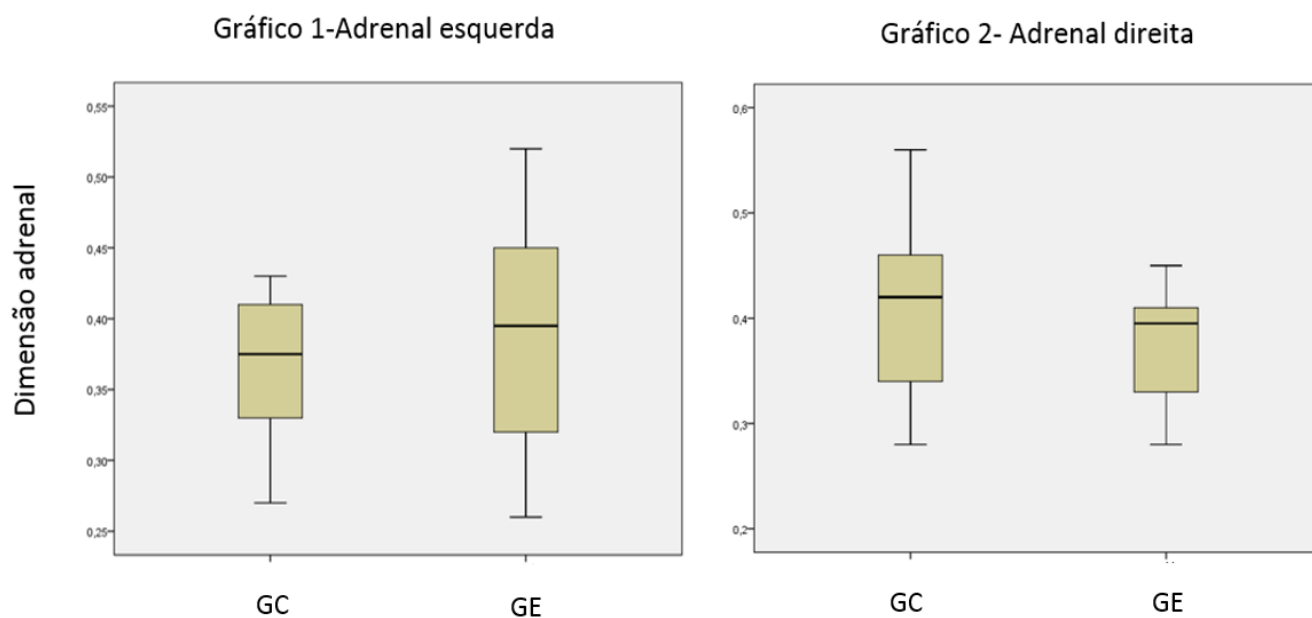
Adrenal esquerda	Nº	Média	Mínimo	Máximo	Percentis		
					25º	50º (mediana)	75º
GC	10	0,3640	0,27	0,43	0,3200	0,3750	0,4125
GE	10	0,3920	0,26	0,52	0,3175	0,3950	0,4550

Tabela 7. Estatística descritiva das adrenais esquerdas do GC e GE.

Adrenal direita	Nº	Média	Mínimo	Máximo	Percentis		
					25º	50º (mediana)	75º
GC	10	0,4090	0,28	0,56	0,3275	0,4200	0,4675
GE	10	0,3770	0,28	0,45	0,3275	0,3950	0,4200

Tabela 8. Estatística descritiva das adrenais direitas do GC e GE.

Gráfico 1 e 2. Representação gráfica das dimensões das adrenais esquerda e direita dos GC e GE



Segundo o teste de *Wilcoxon* ( $p < 0,01$ ), não há diferenças estatisticamente significativas entre as dimensões das adrenais esquerda e direita dos GC e GE (Tabela 9 e 10).

### Estatísticas de teste<sup>a</sup>

AEE-AEC	
Z	-0,714 <sup>b</sup>
Significância Sig. (2 extremidades)	0,475
Sig exata (2 extremidades)	0,510
Sig exata (1 extremidade)	0,255
Probabilidade de ponto	0,020

Tabela 9. Diferença das dimensões da adrenal esquerda entre GE e GC, segundo teste *Wilcoxon*. Legenda: AEE (adrenal esquerda GE), AEC (adrenal esquerda GC), a (Teste de classificações assinaladas por *Wilcoxon*), b (Com base em postos positivos).

### Estatísticas de teste<sup>a</sup>

ADE-ADC	
Z	-0,892 <sup>b</sup>
Significância Sig. (2 extremidades)	0,372
Sig exata (2 extremidades)	0,410
Sig exata (1 extremidade)	0,205
Probabilidade de ponto	0,025

Tabela 10. Diferença das dimensões da adrenal direita entre GE e GC, segundo teste *Wilcoxon*. Legenda: ADE (adrenal direita GE), ADC (adrenal direita GC), a (Teste de classificações assinaladas por *Wilcoxon*), b (Com base em postos positivos).

## 4. Discussão

O presente estudo teve como objetivos verificar se as suprarrenais dos gatos com CIF evidenciam alterações ecográficas e comparar as suas dimensões com as de felídeos domésticos saudáveis. Os sinais clínicos dos animais com CIF são exacerbados pelo stress (Buffington *et al.*, 1996), sendo este definido como uma reação do organismo em resposta a variados estímulos que tendem a perturbar a homeostase (Stella & Buffington, 2014). Para ajudar o organismo a preservar a sua estabilidade são ativados o eixo HHA e o sistema simpatoadrenomedular (Romero & Butler, 2007), sendo a glândula adrenal comum a estes dois sistemas (Ulrich-Lai *et*

*al.*, 2006). Esta é considerada um órgão chave na resposta ao stress, através das catecolaminas produzidas pelas células cromafins da medula (Hadley, 1996) e pelas hormonas adrenocorticais (Riegle, 1973; Axelrod & Reisine, 1984). O córtex desta glândula é subdividido em três zonas, sendo elas a zona glomerulosa que representa aproximadamente 70% do volume do córtex e é responsável pela síntese e secreção de mineralocorticóides, a zona fasciculada cuja função é a produção de glucocorticóides e, por último, a zona reticulada, envolvida na síntese de androgénios (Rosol *et al.*, 2001; Kaspareit, 2008). Foram realizados estudos em modelos animais e humanos por forma a avaliar a resposta do organismo a variados fatores stressantes, nomeadamente frio, calor, sons, jejum, imobilização e presença de doenças crónicas, tendo também sido avaliada a resposta a diferentes períodos de exposição a estes (Riegle, 1973; Kuhajda & Hutchins, 1979; Swain, 2000; Koko *et al.*, 2004; Ulrich-Lai *et al.*, 2006; Polito *et al.*, 2010; Petrovic-Kosanovic *et al.*, 2012). Concluiu-se que, apesar de todos estes fatores ativarem o eixo HHA e o sistema simpatoadrenomedular, o grau de ativação destes sistemas varia consoante o fator, a intensidade e a duração de exposição a esse estímulo (Djordjevic *et al.*, 2003; Dronjak *et al.*, 2004). Quando os animais estão sujeitos a stress agudo, há uma hipertrofia generalizada das glândulas adrenais (Harvey *et al.*, 1984). A hipertrofia da zona cortical é vista grosseiramente como um aumento da espessura do córtex que culmina num incremento do peso e do tamanho da suprarrenal (Rosol *et al.*, 2001; Yarrington *et al.*, 1997; Sellers *et al.*, 2007; Kaspareit, 2008; Harvey, 2010). Microscopicamente, é caracterizada como um aumento difuso da espessura de uma ou mais zonas do córtex, podendo ou não existir hiperplasia associada (Harvey & Sutcliffe, 2010). Uma vez que a glândula adrenal também integra o sistema simpatoadrenomedular, o stress pode adicionalmente provocar hipertrofia da zona medular (Ulrich-Lai *et al.*, 2006) que, juntamente com uma hipertrofia celular, contribuem para o aumento generalizado da adrenal em termos de tamanho e peso (Sellers *et al.*, 2007).

No entanto, quando os gatos com CIF são submetidos a stress, há um aumento da ACTH plasmática (Westropp & Buffington, 2003b) e dos níveis de CRF (Welk & Buffington, 2003; Westropp & Buffington, 2003a), mas este não é acompanhado por um aumento comparável das hormonas adrenocorticais, sugerindo que estes animais apresentam uma insuficiência adrenocortical primária ou uma diminuição da reserva adrenocortical (Westropp *et al.*, 2003). Para além disso, de acordo com Westropp e colaboradores (2003), os felídeos domésticos com CIF apresentam adrenais de menores dimensões do que os gatos saudáveis e, apesar de não terem sido identificadas alterações histológicas óbvias, verificou-se que as zonas fasciculada e reticulada de gatos com CIF eram significativamente menores comparativamente às dos saudáveis. Nesse mesmo estudo, não foram identificadas diferenças entre a medula das suprarrenais entre o grupo de animais com CIF e saudáveis.



Em pequenos animais, a ultrassonografia é o método de eleição para visualizar pequenos órgãos, como as suprarrenais. A TC ou ressonância magnética podem ser utilizadas com este propósito, apresentando, no entanto, algumas limitações, nomeadamente o facto de serem métodos de diagnóstico por imagem mais dispendiosos e nem sempre disponíveis. Adicionalmente, é necessário que os animais sejam sedados ou submetidos a anestesia geral para realizar tais exames, não sendo por isso métodos usados por rotina para avaliar as adrenais. A ultrassonografia é uma técnica não invasiva, não dispendiosa, rápida e não é necessário que os animais estejam sob anestesia geral (Barberet & Saunders, 2010). Trata-se de um método de diagnóstico por imagem dependente do operador, sendo que a perícia do ultrassonografista pode influenciar diretamente a avaliação das imagens e as medidas realizadas (Winter, 2009). Através desta técnica podem ser avaliados vários parâmetros de órgãos pequenos, tais como as dimensões, forma, margens, ecogenicidade, ecotextura, estrutura e padrão vascular (Barberet & Saunders, 2010). Na maioria dos gatos é possível visualizar as glândulas adrenais com o auxílio de um transdutor com frequência de 7,5 MHz, devendo-se realizar uma abordagem sistemática. A adrenal esquerda está localizada ventrolateralmente à aorta, entre a origem da artéria renal esquerda e artéria mesentérica cranial, sendo aconselhado utilizar estes 3 vasos como referências anatómicas. Em alguns animais a adrenal direita é mais difícil de visualizar, uma vez que está localizada mais profunda e cranialmente do que a esquerda e, desta forma, as costelas e o gás do trato gastrointestinal podem comprometer a sua visualização. A veia cava caudal serve como referência, uma vez que a adrenal direita se encontra adjacente à sua superfície lateral. Relativamente à morfologia, de acordo com estudos realizados por Zimmer *et al.* (2000), Zatelli *et al.* (2007), Combes *et al.* (2012) e Silva *et al.* (2016), as dimensões das glândulas adrenais em felídeos domésticos saudáveis de raça indefinida não dependem do peso, idade, sexo, índice de massa corporal, perímetro torácico, nem castração, permitindo o uso de um único intervalo de referência para todos os gatos. Em ultrassonografia, as glândulas adrenais dos gatos são uniformemente hipoecogénicas, comparativamente ao tecido adiposo adjacente (Zimmer *et al.*, 2000; Ash *et al.*, 2005; Zatelli *et al.*, 2007; Combes *et al.*, 2012) e isoecogénicas ou hipoecogénicas relativamente ao córtex do rim (Grooters *et al.*, 1995; Barthez *et al.*, 1998). Com transdutores de elevada frequência por vezes é possível diferenciar o córtex e a medula (Tidwell *et al.*, 1997; Barthez *et al.*, 1998), sendo a região medular hiperecogénica e a cortical hipoecogénica (Graham, 2008). Adicionalmente, em gatos idosos podem-se observar focos hiperecogénicos correspondentes a calcificação (Combes *et al.*, 2012). A sua forma pode variar entre ovalada, alongada e em formato de feijão (Zimmer *et al.*, 2000; Ash *et al.*, 2005; Zatelli *et al.*, 2007; Combes *et al.*, 2012) e, segundo Kealy e colaboradores (2012), o formato das glândulas adrenais em gatos adultos pode variar de acordo com a idade e a raça. No presente estudo, as

adrenais de todos os felídeos domésticos apresentavam forma oval, eram uniformemente hipoeogénicas, relativamente ao tecido adjacente e hipoeogénicas quando comparadas com o córtex renal e não foi possível distinguir o córtex da medula. O método de medição mais adequado para verificar as dimensões destas glândulas é a medição dorsoventral, em corte longitudinal. Nas ovaladas, a medição deve ser realizada no maior diâmetro visualizado na região média do corpo da glândula (Silva *et al.*, 2016), tal como foi efetuado no presente estudo. De acordo com vários autores, a espessura das glândulas adrenais de gatos saudáveis varia de 0,30 a 0,48 cm (Cartee *et al.*, 1993; Zimmer *et al.*, 2000; Zatelli *et al.*, 2007; Combes *et al.*, 2012). Segundo Westropp e colaboradores (2003a), felídeos domésticos com CIF possuem adrenais de menores dimensões relativamente aos anteriores, devido a uma diminuição da zona fasciculada e reticulada do córtex da adrenal. No entanto, neste estudo, de acordo com o teste *Wilcoxon*, as dimensões das suprarrenais do GE e GC não apresentam diferenças estatisticamente significativas. Os valores médios das adrenais esquerdas dos gatos do GE ( $0,392 \pm 0,076$  cm) foram superiores aos registados das adrenais esquerdas do GC ( $0,364 \pm 0,109$  cm). Já as dimensões das adrenais direitas do GE ( $0,377 \pm 0,055$  cm) foram inferiores às registadas no GC ( $0,409 \pm 0,083$  cm), encontrando-se dentro do intervalo de referência para felídeos domésticos saudáveis.

Os animais do GE apresentavam episódios de CIF causados por stress agudo e, como já referido anteriormente, possuem uma possível insuficiência adrenocortical primária ou diminuição da reserva adrenocortical, que origina uma diminuição da secreção glucocorticóide (Welk & Buffington, 2003; Westropp & Buffington, 2003a; Westropp & Buffington, 2003b). Como consequência há perda de feedback negativo e superprodução de ACTH (Akana *et al.*, 1983a, b), resultando numa sobrestimulação do córtex adrenal e hipertrofia adrenocortical (Harvey & Sutcliffe, 2010). No entanto, como possuem insuficiência adrenocortical primária ou diminuição da reserva adrenocortical, a hipertrofia do córtex vai ser de menor grau comparativamente ao que aconteceria em gatos saudáveis sujeitos a stress. Adicionalmente, a zona adrenomedular de felídeos domésticos com CIF possui normal atividade fisiológica, produzindo catecolaminas e podendo hipertrofiar aquando destes episódios. Como resultado, quando sujeitos a stress agudo, as glândulas adrenais destes animais podem, possivelmente, apresentar dimensões dentro do intervalo de referência para felídeos domésticos saudáveis.

#### **4.1 Limitações**

Uma das limitações deste estudo foi a realização da medição das adrenais por ecografia, que não possibilitou a distinção entre a região cortical e a medular. Deste modo, não foi possível

verificar se o córtex desta glândula tinha, de facto, menores dimensões nos animais do GE comparativamente aos do GC. Apesar das medições terem sido realizadas duas vezes em cada paciente e sempre efetuadas pelo mesmo técnico, a ultrassonografia é um exame subjetivo, não se podendo descartar eventuais pequenas variações nas medições, consoante os cortes ecográficos. Adicionalmente, a execução deste procedimento demonstrou-se mais difícil em gatos agressivos. Através da ultrassonografia obtemos uma imagem de duas dimensões ao invés de três dimensões, podendo estar a menosprezar o volume das adrenais. Neste sentido, a avaliação destas glândulas por TC ou ressonância magnética seria mais indicada, apresentando, no entanto, as limitações supracitadas. Destes dois meios de diagnóstico por imagem, a TC é a técnica preferencial para avaliar as glândulas adrenais devido à sua resolução espacial, menor preço e disponibilidade. No entanto, apesar dos seus benefícios, as maiores desvantagens são a exposição a radiação ionizante e a necessidade de sedação profunda ou anestesia.

A ressonância magnética é considerada uma técnica potencialmente fiável para a observação das adrenais devido à sua capacidade de imagem multiplanar, de alto contraste, alta resolução e possui a vantagem de não usar radiação (Grant *et al.*, 2010; Freel *et al.*, 2013). Ainda assim, através destas técnicas não é possível distinguir a zona adrenocortical e medular de forma confiável (Goldman *et al.*, 2004).

Outra limitação é o facto de não se saber quantos episódios de CIF cada gato já teve ao longo da sua vida, nem os fatores que despoletaram a crise do presente estudo, que, como acima referido pode ser importante uma vez que a resposta do organismo ao stress varia consoante o fator desencadeante, a intensidade e a duração de exposição ao estímulo. Adicionalmente, não foi quantificado o nível de stress a que os animais do estudo foram submetidos, nomeadamente através da medição de cortisol ou através do CSS.

Neste estudo, os animais do GC e do GE possuíam idades médias distintas. No entanto, de acordo com os estudos acima mencionados, o tamanho das suprarrenais não varia com a idade.

## **5. Conclusão**

No presente estudo não se verificaram alterações ecográficas nas adrenais dos animais do GE. Adicionalmente, não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre as dimensões das adrenais de felídeos domésticos com episódios agudos de CIF e as dos gatos saudáveis. Seria interessante repetir a medição das dimensões das adrenais dos felídeos domésticos com CIF após o desaparecimento dos sinais clínicos e comparar os valores com os obtidos aquando do episódio de CIF e com os do GC.

## Referências bibliográficas

---

- Ablin K, Clauw DJ (2009). From fibrositis to functional somatic syndromes to a bell-shaped curve of pain and sensory sensitivity: evolution of a clinical construct. *Rheum Dis Clin North Am*; 35: 233–251.
- Accorsi PA, Carloni E, Valsecchi P, Viggiani R, Gamberoni M, Tamanini C, Seren E (2008). Cortisol determination in hair and faeces from domestic cats and dogs. *Gen Comp Endocrinol*;155: 398 – 402.
- Aiuti A, Webb IJ, Bleul C, *et al.* (1997). The Chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34+ hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34+ progenitors to peripheral blood. *J Exp Med*;185:111– 120.
- Akana SF, Shinsako J, Dallman, MF (1983a). Drug-induced adrenal hypertrophy provides evidence for reset in the adrenocortical system. *Endocrinology* 113: 2232–2237.
- Akana SF, Shinsako J, Dallman MF (1983b). Relationships among adrenal weight, corticosterone, and stimulated adrenocorticotropin levels in rats. *Endocrinology* 113: 2226–2231.
- Almeida DL (2009) Doença do Trato Urinário Inferior de Felídeos. Tese de Mestrado em Medicina Veterinária, Instituto Qualittas, São Paulo, Brasil, pp. 22-24
- Andersson K, Arner A (2004). Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 84: 935–986
- Andersson KE, Persson K (1995). Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 175: 43–53.
- Archer, J. (2005). Urine analysis. Em E. Villiers, & L. Blackwood (Eds.), *BSAVA Manual of canine and feline clinical pathology* (pp. 149-168). London: BSAVA.
- Ash R. A., Harvey A.M. & Tasker S (2005). Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. *J. Feline Med. Surg.*, 7:173-182.
- Axelrod J., Reisine TD (1984). Stress hormones: their interaction and regulation, *Science* 224, 452-459
- Baldry P (2002). Management of myofascial trigger point pain. *Acupuncture in Medicine*, v.20, n.1, p.2-10.

- Barberet, V., Saunders, J. H. (2010). Ultrasonographic examination of selected small structures in dogs and cats: thyroid glands, lymph nodes and adrenal glands. *Vlaams diergeneeskundig tijdschrift*, 79(2), 147-155.
- Barrett E. (2011). Bladder and urethra. In F. Barr, & L. Gaschen (Eds.), *Manual of canine and feline ultrasonography* (pp. 155-164). Gloucester: BSAVA.
- Bartges JW (2004). Diagnosis of urinary tract infections. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 34:923-933.
- Beata C, Beaumont-Graff E, Coll V *et al.* (2007). Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats, *J Vet Behav Clin Applic Res* 2(2): 40-46
- Becvarova I (2014). What is new in the nutritional management of FLUTD?. *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen*. Amsterdam, the Netherlands.
- Bennett A, Hayssen, V. (2010). Measuring cortisol in hair and saliva from dogs: coat color and pigment differences. *Domestic Animal Endocrinology*, 39(3), pp. 171-180.
- Bohnenkamp G. (1991) *From the cat's point of view*. San Francisco: Perfect Paws Inc, 12-21.
- Birder LA *et al.* (1998). Adrenergic- and capsaicin-evoked nitric oxide release from urothelium and afferent nerves in urinary bladder. *Am J Physiol Renal Physiol*. 275: F226–F229.
- Birder LA *et al.* (2004). Alterations in P2X and P2Y purinergic receptor expression in urinary bladder from normal cats and cats with interstitial cystitis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 287: F1084–F1091.
- Birder LA *et al.* (2003). Feline interstitial cystitis results in mechanical hypersensitivity and altered ATP release from bladder urothelium. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003. 285: F423–F429.
- Birder LA *et al.* (2001) Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98: 13396–13401.
- Birder LA, Andersson KE (2013). Urothelial Signaling. *Physiol Rev*; 93(2): 653–680.
- Birder LA, Groat WC (2007). Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nature Clinical Practice Urology*, vol.4, no.1, pp.46–54.

Birder LA, Kanai AJ, Cruz F, *et al.* (2010). Is the urothelium intelligent? *Neurourology and Urodynamics*. Vol. 29, pp.598–602.

Birder LA, Nealen ML, Kiss S, de Groat WC, Caterina MJ, Wang E, Apodaca G, Kanai AJ (2002). Beta-adrenoceptor agonists stimulate endothelial nitric oxide synthase in rat urinary bladder urothelial cells. *J Neurosci*. 22:8063–8070.

Birder LA, Wolf-Johnston A, Buffington CA, Roppolo JR, Groat WC, Kanai AJ (2005). Altered inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in the bladder of cats with feline interstitial cystitis. *The Journal of Urology*. Vol.173,no.2,pp.625–629.

Birder LA, Wolf-Johnston AS, Chib MK, Buffington CA, Roppolo JR, Hanna-Mitchell AT. Beyond neurons: involvement of urothelial and glial cells in bladder function (2010). *Neurourology and Urodynamics*. Vol.29, pp.88–96.

Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, *et al.* (2013). Reduced Cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med*. 368(16):1477–1488.

Borchelt PL (1991) Cat elimination behavior problems. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 21: 257-264.

Botchkarev VA (2003). Stress and the hair follicle: Exploring the connections. *Am J Pathol* 162:709–712.

Bradley AM, Lappin MR (2013). Intravesical glycosaminoglycans for obstructive feline idiopathic cystitis: a pilot study, *J Feline Med Surg* 16(6): 504-506.

Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, *et al.* (1996). Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies. *Synapse*;23:28–38.

Brown JL (2006). Comparative endocrinology of domestic and nondomestic felids. *Theriogenology* 66: 25–36.

Buffington CA (2004). Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *J Urol*. 172: 1242-1248.

Buffington CA (2002). External and internal influences on disease risk in cats. *JAVMA*, 994-1002.

Buffington CA (2011). Idiopathic cystitis in domestic cats- beyond the lower urinary tract. *J Vet Intern Med*. 25: 784-796.

Buffington CA, Blaisdell JL, Binns SP Jr, *et al.* (1996). Decreased urine glycosaminoglycan excretion in cats with interstitial cystitis. *J Urol.* 155:1801–1804.

Buffington CA, Chew DJ (2006). Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *J Fel Med and Surg*, 261-268.

Buffington CA, Chew DJ (2007). Management of non-obstructive idiopathic/ interstitial cystitis in cats. In J. Elliot & G. F. Grauer, *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology* 2nd ed. pp. 264-281.

Buffington CA, Chew DJ (2007). Non-obstructive Idiopathic/Interstitial Cystitis in Cats: Thinking Outside the (Litter) Box. *WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION WORLD CONGRESS PROCEEDINGS.*

Buffington CA, Chew DJ (1993). Presence of mast cells in submucosa and detrusor of cats with idiopathic lower urinary tract disease. *J Vet Intern Med.* 1993. 7:126A.

Buffington CA., Chew DJ, DiBartola SP (1996). Interstitial cystitis in cats. *Vet. Clin. North Am. Sm. Anim. Pract.* 26: 317.

Buffington CA, Chew DJ, Woodworth BE (1997). Animal model of human disease—feline interstitial cystitis. *Comp Path Bull.* 29:3–6.

Buffington CA, Chew DJ, Woodworth BE (1999). Feline interstitial cystitis. *J Am Vet Med Assoc.* 215:682–687.

Buffington CA, Pacak K (2001). Increased plasma norepinephrine concentration in cats with interstitial cystitis. *J Urol.* 165: 2051.

Buffington CA, Teng BY, Somogyi GT (2002). Norepinephrine content and adrenoceptor function in the bladder of cats with feline interstitial cystitis. *J Urol.* 167:1876–1880.

Buffington CA, Westropp JL. (2010). Lower urinary tract disorders in cats. In: Ettinger, S.J. & Edward, C.F. *Textbook of Veterinary Internal Medicine - vol II* (7<sup>a</sup> ed., chap.317, pp.1964-1988). Elsevier Saunders

Buffington CT, Westropp JL, Chew DJ. (2014) From FUS to Pandora syndrome: Where are we, how did we get here, and where to now?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, EUA, 16: pp. 385-394.

Buffington CA, Westropp JL, Chew DJ, *et al.* (2006a). Risk factors associated with clinical signs of lower urinary tract disease in indoorhoused cats. *J Am Vet Med Assoc.* 228:722–725.

Buffington CA, Westropp JL, Chew DJ, Bolus RR (2006b). Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg*; 8: 261–268.

Buffington CA, Wolfe SA (1998). High affinity binding sites for [3H] Substance P in urinary bladders of cats with interstitial cystitis. *J Urol*.160: 605-611.

Buffington CA, Woodworth BE (1997). Excretion of fluorescein in the urine of women with interstitial cystitis. *J Urol*. 158:786–789.

Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuize JJ, *et al.* (1999). Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci*.11: 1535–1544.

Burkitt JM, Haskins SC, Nelson RW, *et al.* (2007). Relative Adrenal insufficiency in dogs with sepsis. *J Vet Intern Med*. 21(2):226–231.

Burns KM (2014). FLUTD: using nutrition to go with the flow. *NAVTA Journal, Convention Edition*, 7–12.

Burnstock G (2001). Purine-mediated signalling in pain and visceral perception. *Trends Pharmacol Sci*. 22: 182–188.

Cabioglu MT, Arslan G (2008). Neurophysiologic basis of Back-Shu and Huatuo-Jiaji points. *American Journal of Chinese Medicine*, v.36, n.3, p.473-479.

Caito M (1995). The presence and distribution of substance P and neuron-specific enolase in the feline bladder. Columbus, OH: The Ohio State University. MS Thesis Veterinary Anatomy.

Cameron ME, Casey RA, Bradshaw JWS, *et al.* (2004). A study of environmental and behavioural factors that may be associated with feline idiopathic cystitis. *J Small Anim Pract*; 45(3):144–147.

Cameron AP, Gajewski JB (2009). Bladder outlet obstruction in painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*;28:944–948.

Cameron OG, Starkman MN, Schteingart DE (1995). The effect of elevated systemic cortisol levels on plasma catecholamines in Cushing's syndrome patients with and without depressed mood. *J Psychiatr Res*, 29: 347.

Cannon WB (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 9:399–431.



Carlstead K, Brown JL, Monfort SL, Killens R, Wildt DE (1992). Urinary monitoring of adrenal responses to psychological stressors in domestic and nondomestic felids. *Zoo Biology*, 11(3), pp. 165-176.

Carlstead K, Brown JL, Strawn W (1993). Behavioral and physiological correlates of stress in Laboratory cats. *Appl Anim Behav Sci* 38: 143-158.

Cartee RE, Finn Bodner ST, Gray BW (1993). Ultrasound examination of the feline adrenal gland. *J Diagn Med Ultrasound*;9:327–330.

Chew DJ (2012). Cistite Intersticial ou Idiopática não Obstrutiva em Gatos. In: *Urologia e Nefrologia do cão e do gato* (2ª ed., cap.10, 306-309). Saunders Elsevier.

Chew DJ (2014). Diagnostic approach to cats with lower urinary tract signs. *Scientific Proceedings Hill's Global Symposium on Feline Lower Urinary Tract Health*. Pp. 23-30.

Chew DJ (2010) Cistitis intersticial/idiopática no obstructiva en gatos: Pensando fuera de la bandeja de arena. *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA, SEVC, Barcelona, Espanha*, pp. 2-7.

Chew DJ (2011). Managing idiopathic cystitis in cats for successful outcomes—parts 1 and 2. CVC IN SAN DIEGO PROCEEDINGS. <http://veterinarycalendar.dvm360.com/managing-idiopathic-cystitis-cats-successful-outcomes-parts-1-and-2-proceedings?pageID=5> –

Chew DJ, Buffington CA (2007). Non-obstructive Idiopathic/Interstitial Cystitis in Cats: Thinking Outside the (Litter) Box. *WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION WORLD CONGRESS PROCEEDINGS*.

Chew DJ, DiBartola SP (1998). *Interpretation of canine and feline urinalysis*. St. Louis: Ralston Purina Company.

Chew DJ, DiBartola SP, Schenck PA (2012b). Cistite intersticial ou idiopática não obstrutiva em gatos. *Urologia e nefrologia do cão e do gato*. Saunders Elsevier, Rio de Janeiro, Brasil.

Chrousos GP, Kino T (2007). Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. *Stress* 10: 213-219.

Clasper M (1990). A case of interstitial cystitis and Hunner's ulcer in a domestic shorthaired cat, *New Zealand Veterinary Journal*. 38:4, 158-160.

Claude A (2015). Buprenorphine. Clinician's Brief. pp 31-32. Disponível em [https://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/attachments/MEDS\\_Bupreorphine.pdf](https://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/attachments/MEDS_Bupreorphine.pdf). Acedido a 27/2/2018.

Coates JR (2004). Tail and bladder dysfunction. In: PLATT, S. R.; OLBY, N. J. Manual of canine and feline neurology. 3. ed. British: BSVA. Cap. 18, p. 302-319.

Cockayne DA *et al.* (2000). Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature*. 407:1011–1015.

Combes A., Vandermeulen E., Duchateau L., Peremans K., Daminet S., Saunders J. (2012). Ultrasonographic measurements of adrenal glands in cats with hyperthyroidism. *Vet. Radiol. Ultras.*, 53:210216.

Cook CJ, Mellor DJ, Harris PJ, Ingram JR, Matthews LR (2000). Hand-on and hands-off measurement of stress. In: Moberg GP, Mench JA (Eds.). *The Biology of Animal Stress*. CABI Publishing. New York: pp 123-146.

Coplan JD, Smith EL, Altemus M, *et al.* (2001). Variable foraging demandrearing: Sustained elevations in cisternal cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations in adult primates. *Biol Psychiatry*;50:200–204.

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, *et al.* (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*;9:46–56.

Day, M.J., Horzinek, M.C. & Schultz, R.D. (2010). WSAVA Guidelines for the Vaccination of Dogs and Cats. *Journal of Small Animal Practice*, 51(6), pp. 1-32.

Davenport MD, Tiefenbacher S, Lutz CK, Novak MA, Meyer JS (2006). Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques. *Gen Comp Endocrinol*;147:255–261.

Defauw PA, Van de Maele I, Duchateau L, *et al.* (2011). Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg*; 13(12):967–975.

Dell JR, Mokrzycki ML, Jayne CJ (2009). Differentiating interstitial cystitis from similar conditions commonly seen in gynecologic practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;144:105–109.

Deutschman CS, Raj NR, McGuire EO, *et al.* (2013) Orexinergic Activity modulates altered vital signs and pituitary hormone secretion in experimental sepsis. *Crit Care Med*.41(11):e368–375.

DiBartola SP, Westropp JL. Clinical Manifestations of Urinary Disorders in Nelson, RW., Couto, CG (2014a). Small Animal Internal Medicine. Fifth Edition. Elsevier Mosby. St. Louis, Missouri. 629-637.

DiBartola SP, Westropp JL (2014b). Diagnostic tests for the urinary system in Nelson, RW., Couto, CG. Small Animal Internal Medicine. Fifth Edition. Elsevier Mosby. St. Louis, Missouri. 638-652.

Djordjevic J., Cvijic G., Davidovic V. (2003). Different activation of ACTH and corticosterone release in response to various stressors in rats, *Physiol. Res.* 52, 67-72.

Dronjak S, Gavrilovic L, Filipovic D, Radojic M (2004). Immobilization and cold stress affect sympatho-adrenomedullary system and pituitary-adrenocortical axis of rats exposed to long-term isolation and crowding. *Physiology & Behavior* 81: 409-415.

Edwards, D.S., Coyne, K., Dawson, S., Gaskell, R.M., Henley, W.E., Rogers, K. & Wood, J.L.N. (2008). Risk factors for time to diagnosis of feline upper respiratory tract disease in UK animal adoption shelters. *Preventive Veterinary Medicine*, 87(3-4), pp. 327-339.

Eichel L, Scheidweiler K, Kost J, *et al.* (2001). Assessment of murine bladder permeability with fluorescein: validation with cyclophosphamide and protamine. *Urology*. 58:113–118.

Ellis S. (2009), Environmental enrichment: Practical strategies for improving feline welfare. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 901-912.

Ellis S (2013). AAFP and ISFM Feline Environmental Needs Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, 219–230

Fink G (2016). Stress, Definitions, Mechanisms, and Effects Outlined: Lessons from Anxiety. In: *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*, Volume 1 of the Handbook of Stress Series. San Diego: Elsevier Inc, pp 3-11.

Finkler H, Terkel J. (2010). Cortisol levels and aggression in neutered and intact free-roaming female cats living in urban social groups. *Physiology and Behavior*, 99(3), pp. 343-347.

Foganholti J, *et al.* (2007). A utilização da acupuntura no tratamento de patologias na medicina veterinária. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, n.9, 2007. Disponível em: <http://www.revista.inf.br/veterinaria09/revisao/edic-v-n9-RL01.pdf>. Acedido em: 27/2/2018.

Forrester SD (2004). Diagnostic approach to hematuria in dogs and cats. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 849-866.

Forrester SD, Roudebush P (2007). Evidence-Based Management of Feline Lower Urinary Tract Disease. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 533-558.

Forrester SD, Towell TL (2015). Feline idiopathic cystitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 45(4):783-806.

Franco I (2016). Overactive bladder in children. *Nature Reviews Urology* volume13, pp520–532.

Frank D, Beauchamp G, Palestrini C (2010). Systematic review of the use of pheromones for treatment of undesirable behavior in cats and dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 236:1 308–1316.

Freberg LA (2016). An introduction to biological psychology. *Discovering behavioral neuroscience* 3rd edition. Disponível em <http://slideplayer.com/slide/9431541/>, acessado a 5/2/2018.

Freel EM, Nicholas RS, Sudarshan T, Priba L, Gandy SJ, McMillan N, *et al.* (2013). Assessment of the accuracy and reproducibility of adrenal volume measurements using MRI and its relationship with corticosteroid phenotype: a normal volunteer pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79:484—90.

Fries E, Hesse J, Hellhammer J, *et al.* (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*; 30:1010–1016.

Fukao T, Matsuda S, Koyasu S (2000). Synergistic effects of IL-4 and IL-18 on IL-12-dependent IFN- $\gamma$  production by dendritic cells. *J Immunol*;164:64–71.

Galac S, Kooistra HS, Teske E, Rijnberk A (1997) Urinary corticoid/creatinine ratios in the differentiation between pituitary-dependent hyperadrenocorticism and hyperadrenocorticism due to adrenocortical tumor in dog. *Vet.Q.* 19 (1) 17-20.

Galluzzi F, De Rensis F, Menozzi A and Spattini G (2012). Effect of intraurethral administration of atracurium besylate in male cats with urethral plugs, *J Small Anim Pract* 53(7): 411-415.

Gao X, Buffington CA, Au JL (1994). Effect of interstitial cystitis on drug absorption from urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther.* 271:818–823.

Genaro G, Moraes W, Silva JCR, Adania CH, Franci CR (2007). Plasma hormones in neotropical and domestic cats undergoing routine manipulations. *Research in Veterinary Science*, 82(2), pp. 263-270.

Gerber B (2008). Feline Lower Urinary Tract Disease (FLUTD). International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians. Rimini, Italy.

Giovaninni LH, Piai VS (2010). O uso da acupuntura no auxílio à terapia da doença idiopática do trato urinário inferior dos felídeos. *Ciência Rural*, v.40, n.3: 712-717.

Goldman SM, Coelho RD, Filho EOF, Abdala N, Szejnfeld D, Faria J, Judice PLP, Francisco VV, Kenney PJ, Szejnfeld J (2004). Imaging Procedures in Adrenal Pathology. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol 48 nº 5 Outubro; 592-611.

Goldstein DS (1995). Stress, catecholamines, and cardiovascular disease. New York: Oxford.

Gooding, M.A., Duncan, I.J.H., Atkinson, J.L. & Shoveller, A.K. (2012). Development and Validation of a Behavioral Acclimation Protocol for Cats to Respiration Chambers Used for Indirect Calorimetry Studies. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 15(2), pp. 144-162.

Gourkow N, Fraser D (2006). The effect of housing and handling practices on the welfare, behaviour and selection of domestic cats (*Felis sylvestris catus*) by adopters in an animal shelter. *Animal Welfare*, 15(4), pp. 371-377.

Graham LH, Brown JL (1996). Cortisol metabolism in the domestic cat and implications for non-invasive monitoring of adrenocortical function in endangered felids. *Zoo Biology*, 15(1), pp. 71-82.

Grant LA, Napolitano A, Miller S, Stephens K, McHugh SM, Dixon AK (2010). A pilot study to assess the feasibility of measurement of adrenal gland volume by magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*;51:117—20.

Griffin JFT (1989). Stress and immunity: A unifying concept. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 20(3), pp. 263-312.

Griffith CA, Steigerwald ES, Buffington CA (2000). Effects of a synthetic facial pheromone on behavior of cats. *J Am Vet Med Assoc*; 217: 1154—1156.

Groat, Yoshimura (2009). Afferent Nerve Regulation of Bladder Function in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol* 194: 91—138.

Gunn-Moore DA (2003). Feline lower urinary tract disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 5,133-138.

Gunn-Moore DA (2008). FIC (Feline Idiopathic Cystitis). *Hill's Pet Nutrition*, Ed., pp. 1-8.

Gunn-Moore DA, Cameron ME (2004). A pilot study using synthetic feline facial pheromone for the management of feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg*; 6: 133–138.

Gunn-Moore (2014). Managing feline cystitis long-term. *Vet Times*.

Gunn-Moore DA, Caney SA (2009). *Caring for a Cat with Lower Urinary Tract Disease*, Cat Professional Limited.

Gunn-Moore DA, Shenoy C M (2004). Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis, *J Feline Med Surg* 6(4): 219-225.

Hadley M (1996). *Endocrinology*. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall.

Halls SL, Bradshaw JWS, Robinson IH (2001). Object play in adult domestic cats: the roles of habituation and disinhibition. *Appl Anim Behav Sci*; 79: 263–271.

Han X, Fink MP, Yang R, Delude RL (2004). Increased iNOS activity is essential for intestinal epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Shock*. vol.21, no.3, pp.261– 270.

Hart BL, Cliff KD, Tynes VV, *et al.* (2005). Control of urine marking by use of long-term treatment with fluoxetine or clomipramine in cats. *J Am Vet Med Assoc*; 226: 378–382.

Harvey PW (2010). Toxic responses of the adrenal cortex. In *Comprehensive Toxicology*, Vol 11, McQueen CA (ed.). Academic Press: Oxford; 265–289.

Harvey S, Phillips JG, Rees A, Hall TR (1984). Stress and adrenal function. *J Exp Zool*; 232:633–645.

Harvey PW., Sutcliffe C. (2010). Adrenocortical hypertrophy: establishing cause and toxicological significance. *J. Appl. Toxicol.* 30: 617–626.

Hayssen V, Harper JM, DeFina R (2002). Fecal corticosteroids in agouti and non-agouti deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *Comp Biochem Phys A*; 132:439 – 446.

Heath S (2014a). Considering behavioural factors when diagnosing FLUTD. *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen*. Amsterdam, the Netherlands. Apr. 17-19.

Heath S (2014b). Implementing behavioural and environmental modification in the treatment of FLUTD. *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen*. Amsterdam, the Netherlands. Apr. 17-19.

Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*; 25:1–35.

Hellyer PW, Uhrig SH, Robinson NG (2006) Feline acute pain scale. Colorado State University Veterinary Medical Center, Fort Collins CO. Acedido em 20/2/2018. disponível em: [http://www.vasg.org/pdfs/CSU\\_Acute\\_Pain\\_Scale\\_Kitten.pdf](http://www.vasg.org/pdfs/CSU_Acute_Pain_Scale_Kitten.pdf).

Henkin RI (1970). The effects of corticosteroids and ACTH on sensory systems. *Prog Brain Res*, 32: 270.

Hetrick PF, Davidow EB (2013). Initial treatment factors associated with feline urethral obstruction recurrence rate: 192 cases (2004- 2010), *J Am Vet Med Assoc* 243(4): 512-519

Holmes A, le Guisquet AM, Vogel E, *et al.* (2005). Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents. *Neurosci Biobehav Rev*;29:1335–1346.

Horwitz D (2014) Stress and anxiety in cats: Effect on litter box use. *Scientific Proceedings Hill's Global Symposium on Feline Lower Urinary Tract Health, Hill's Global Symposium, Praga*, pp. 4753.

Hostutler, RA., Chew, DJ., DiBartola, SP (2005). Recent Concepts in Feline Lower Urinary Tract Disease. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 35:147-170.

Huot, RL, Gonzalez ME, Ladd CO, Thrivikraman KV, Plotsky PM (2004). Foster litters prevent hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitization mediated by neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology* 29, 279–289.

Iki, T., Ahrens, F., Pasche, K.H., Bartels, A. & Erhard, M.H. (2011). Relationships between scores of the feline temperament profile and behavioural and adrenocortical responses to a mild stressor in cats. *Applied Animal Behaviour Science*, 132(1-2), pp. 71-80.

Ito N, Ito T, Kromminga A, Bettermann A, Takigawa K, Kees F, Straub RH, Paus R. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and synthesize cortisol. *FASEB J* 2005;19:1332–1334.

Kaliss N (1942). The morphogenesis of pigment in the hair follicle of the house mouse. *J Morph*; 70:209 –219.

Kanczkowski W, Sue M, Zacharowski K, *et al.*(2015). The Role of adrenal gland microenvironment in the HPA axis function and dysfunction during sepsis. *Mol Cell Endocrinol*. 408:241–248.

Kaspereit J (2008). Adrenal gland background pathology of primates in toxicological studies. In *Adrenal Toxicology*, Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ (eds). Informa Healthcare: NewYork; 139–159.

- Kealy KJ; Mcallister H; Graham JP (2012). Radiografia e Ultrassonografia de Cão e Gato. Elsevier: Iowa. p.165-172.
- Keay SK, Birder LA, Chai TC (2014). Evidence for Bladder Urothelial Pathophysiology in Functional Bladder Disorders. BioMed Research International. pp 5-6.
- Keay S, Zhang CO, Kagen DI, *et al.* (1997). Concentrations of specific epithelial growth factors in the urine of interstitial cystitis patients and controls. J Urol;158:1983–1988.
- Kemppainen RJ, Peterson ME (1996). Domestic cats show episodic variation in plasma concentrations of adrenocorticotropin, alphanelanocyte-stimulating hormone (alfa-MSH), cortisol and thyroxine with circadian variation in plasma alfa-MSH concentrations. Eur J Endocrinol 134: 602-609.
- Kennedy, M. & Little, S.E. (2012). Infectious Diseases: Viral diseases. In: Little, S.E. (ed.) The Cat. Clinical Medicine and Management. Saint Louis W.B. Saunders, pp. 1029-1070.
- Kessler MR, Turner DC (1997). Stress and adaptation of cats (*Felis sylvestris catus*) housed singly, in pairs and in groups in boarding catteries. Anim Welf; 6:243-254.
- Kinns J (2011). Abdomen. In F. Barr & L. Gaschen (Eds.), Manual of canine and feline ultrasonography. (pp. 72-84). Gloucester: BSAVA.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH (2000). Salivary cortisol. Encyclopedia of stress, 3, pp. 379-383.
- Kirschbaum C, Tietze A, Skoluda N, Dettenborn L (2009). Hair as a retrospective calendar of cortisol production- Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. Psychoneuroendocrinol;34:32–37.
- Koko V, Djordjeviae J, Cvijiae G, Davidoviae V (2004). Effect of acute heat stress on rat adrenal glands: a morphological and stereological study. J Exp Biol.207(24):4225-30.
- Kraijer M, Fink-Gremmels J, Nickel RF (2003). The short-term clinical efficiency of amitriptyline in the management of idiopathic feline lower urinary tract disease: a controlled clinical study, J Feline Med Surg 5(3): 191-196.
- Kruger J M, Conway T S, Kaneene J B, Perry R L, Hagenlocker E, Golombek A and Stuhler J (2003). Randomized controlled trial of the efficacy of short-term amitriptyline administration for treatment of acute, nonobstructive, idiopathic lower urinary tract disease in cats, J Am Vet Med Assoc 222(6):749-758



Kruger, JM., Lulich, JP., Macleay, J., Osborne, CA (2014). Advances in management of feline lower urinary tract disease: Management of Feline Idiopathic Cystitis: Facts, Fads, Fallacies. Symposium Advances in management of feline lower urinary tract disease.

Kruger J M, Lulich J P, Merrills J *et al.* (2013). A year-long prospective, randomized, doublemasked study of nutrition on feline idiopathic cystitis, Proceedings of ACVIM Forum: 504.

Kuhajda FP, Hutchins GM (1979). Adrenal cortico-medullary junction necrosis: a morphologic marker for hypotension. *Am Heart J.* 98(3):294-7.

Kvetnansky R, Fukuhara K, Pacak K, *et al.* (1993). Endogenous glucocorticoids restrain catecholamine synthesis and release at rest and during immobilization stress in rats. *Endocrinology.* 133:1411–1419.

Ladd CO, Huot RL, Thrivikraman KV, Nemeroff CB, Plotsky PM (2004). Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biol. Psychiatry.* 55, 367–375.

Lane IF, Westropp JL (2009). Urinary Incontinence and Micturition Disorders: Pharmacologic Management in Bonagura, JD., Twedt, DC. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV.* Saunders Elsevier. St Louis, Missouri. 955-959.

Lang J (2006). Urinary Tract, In: *Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice* (1st edition), Blackwell Science

Lappin MR, Veir JK, Satyaraj E, Czarnecki-Maulden G. (2009). Pilot study to evaluate the effect of oral supplementation of *Enterococcus faecium* SF68 on cats with latent feline herpesvirus 1. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(8), pp. 650-654.

Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG, *et al.* (2000). Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 278: F540- F553.

Lemberger SI, Deeg CA, Hauck SM, *et al.* (2011a). Comparison of urine protein profiles in cats without urinary tract disease and cats with idiopathic cystitis, bacterial urinary tract infection, or urolithiasis. *Am J Vet Res*; 72: 1407–1415.

Lemberger SI, Dorsch R, Hauck SM, *et al.* (2011b). Decrease of Trefoil factor 2 in cats with feline idiopathic cystitis. *BJU Int*; 107: 670–677.

Lew-Kojrys, Mikulska-Skupien, Snarska, Krystkiewicz, Pomianowski (2017). Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in Polish cats. *Veterinarni Medicina*, 62 (07): 386–393.

Lichtsteiner M, Turner DC (2008). Influence of indoor-cat group size and dominance rank on urinary cortisol levels. *Animal Welfare*, 17(3), pp. 215-237.

Lima *et al.* (2008). Aspectos anatomopatológicos em gatos domésticos com doença do trato urinário inferior. *Medicina Veterinária, Recife*, v.2, n.4, p.17-26.

Little SE. (2007). Idiopathic cystitis in cats: diagnosis and management. Acedido em 17/02/2018, disponível em: <http://ftp.amvq.qc.ca/Notes/S-Little-Idiopathic-Cystitis-inCats.pdf>

Little SE. (2012) Urinary tract disorders. In: *The Cat: Clinical medicine and management*. Elsevier Saunders. 915-1009.

Loberg JM, Lundmark F (2016). The effect of space on behaviour in large groups of domestic cats kept indoors. *Applied Animal Behaviour Science*, 182, pp. 23-29.

Lulich JP (2007b). FLUTD: Are you missing the correct diagnosis? *Proceedings of the North American Veterinary Conference*.

Lulich J, Kruger J, MacLeay J, Osborne C (2014) A randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of a therapeutic urinary food for feline idiopathic cystitis. *Scientific Proceedings Hill's Global Symposium on Feline Lower Urinary Tract Health, Hill's Global Symposium, Praga*, pp. 5559.

Lulich JP, Osborne C, Kruger J (2010). What constitutes a diagnosis of feline idiopathic cystitis? *Proc ACVIM Forum*. 630- 631.

Luster AD (1998). Chemokines — Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med*;338:436–445.

Matias M (2014). Avaliação do desempenho das tiras Aution 10PA® na deteção de proteína e rácio UPC alterado na urina de cães e gatos. Tese de mestrado da Universidade de Lisboa da Faculdade de Medicina Veterinária pag.56.

Markwell PJ, Buffington CAT, Chew DJ, Kendell MS, Harte JG, DiBartola S P (1999). Clinical evaluation of commercially available urinary acidification diets in the management of idiopathic cystitis in cats, *J Am Vet Med Assoc* 214(3): 361-365.

Martin LG, Groman RP (2014). Relative Adrenal insufficiency in critical illness. *J Vet Emerg Crit Care*.14(3):149–157.

- Masserman JH (1950). Experimental neuroses. *Sci Am.* 182:38-43.
- Matthews SG (2002). Early programming of the hypothalamopituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab*, 13: 373-380.
- Mazzotti GA, Boere V (2009). The right ear but not the left ear temperature is related to stress-induced cortisolaemia in the domestic cat (*Felis catus*). *Laterality*, 14(2), pp. 196-204.
- McAllister H, Kealy J (2000). The Abdomen, In: *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat* (3rd edition), WB Saunders Company, pp. 19-144.
- McCann SM, Antunes-Rodrigues J, Franci CR, Anselmo-Franci JA, Karanth S, Rettori V (2000). Role of hypothalamic pituitary adrenal axis in the control of the response to stress and infection. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 33: 1121-1131.
- McEwen, B.S. (2005). Stressed or stressed out: What is the difference? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(5), pp. 315-318.
- McEwen BS, Seeman T. (1999). Protective and Damaging Effects of Mediators of Stress: Elaborating and Testing the Concepts of Allostasis and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 896(1), pp. 30-47.
- McKenna HJ, Stocking KL, Miller RE, *et al.* (2000). Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells. *Blood*;95:3489–3497.
- McMillan FD (2012). Stress versus fear in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240(8), p. 936.
- Meijer WG, Copray SCVM, Hollema H, *et al.* (2003). Catecholamine-Synthesizing Enzymes in Carcinoid Tumors and Pheochromocytomas. *Clinical Chemistry* 49:4 586–593.
- Meller ST, Cummings CP, Traub RJ, Gebhart GF (1994). The role of nitric oxide in the development and maintenance of the hyperalgesia produced by intraplantar injection of carrageenan in the rat. *Neuroscience*. 60/21:367-374.
- Michel K, Scherk M (2012). From problem to success: feline weight loss programs that work. *J Feline Med Surg*; 14: 327–336.
- Millspaugh JJ, Washburn BE (2004). Use of fecal glucocorticoid metabolite measures in conservation biology research: considerations for application and interpretation. *General and Comparative Endocrinology*, 138(3), pp. 189-199.

Moore AM, Bain MJ (2013). Evaluation of the addition of in-cage hiding structures and toys and timing of administration of behavioral assessments with newly relinquished sheltercats. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 8(6), pp. 450-457.

Morrison JA, Lauer SK, Baldwin CJ, Evans RB, Andreassen CB, Kinyon JM, Swanson E (2007). Evaluation of the use of subcutaneous implantable vascular access ports in feline blood donors. *J AM Vet Med Assoc* 230: 855-861.

Nakahira M, Ahn H-J, Park W-R, *et al.* (2002). Synergy of IL-12 and IL-18 for IFN- $\gamma$  gene expression: IL-12-induced STAT4 contributes to IFN- $\gamma$  promoter activation by up-regulating the binding activity of IL-18-induced activator protein 1. *J Immunol*;168:1146–1153.

Neilson JC (2009). The latest scoop on litter. *Vet Med*, 104:140.

Neilson JC (2004). Thinking outside the box: feline elimination. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6, 5–11.

Newport DJ, Heim C, Bonsall R, *et al.* (2004). Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. *Biol Psychiatry*;55: 10–20.

Nibblett BM, Ketzis JK, Grigg EK (2015). Comparison of stress exhibited by cats examined in a clinic versus a home setting. *Applied Animal Behaviour Science*, 173, pp. 68-75.

Oh SB, Tran PB, Gillard SE, *et al.* (2001). Chemokines and glycoprotein120 produce pain hypersensitivity by directly exciting primary Nociceptive neurons. *J Neurosci*. 21:5027–5035.

Ohlerth S (2011). Principles of the ultrasound examination. In F. Barr & L. Gaschen (Eds.), *Manual of canine and feline ultrasonography*. (pp. 21-23). Gloucester: BSAVA.

Ograin V (2013). Behavioural Management of Cats & Associated FIC (Feline Idiopathic Cystitis). The second international online veterinary nurse conference. 2013.

Okajima K, Harada N (2006). Regulation of inflammatory responses by sensory neurons: Molecular mechanism(s) and possible therapeutic applications. *Curr Med Chem*. 13:2241–2251.

Panchaphanpong J, Asawakarn T, Pusoonthornthum R (2011). Effects of oral administration of N-acetyl-d- glucosamine on plasma and urine concentrations of glycosaminoglycans in cats with idiopathic cystitis. *AJVR* No 6. Vol 72: 843-850.

Parsons CL, Lilly JD, Stein P (1991). Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol*. 145:732–735.

- Parys M, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kruger JM (2018). Serum Cytokine Profiling in Cats with Acute Idiopathic Cystitis. *J Vet Intern Med*;32:274–279.
- Patel G, Heath S, Coyne K, German AC (2010). Pilot study to investigate whether a feline pheromone analogue reduces anxiety-related behavior during clinical examination of cats in a rescue shelter. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 5(1), p. 33.
- Patra PB, Westfall DP (1996). Potentiation by bradykinin and substance P of purinergic neurotransmission in urinary bladder. *J Urol*.156: 532–535.
- Patronek GJ, Glickman LT, Beck AM, McCabe GP, Ecker C (1996). Risk factors for relinquishment of cats to an animal shelter. *J Am Vet Med Assoc*; 209: 582–588.
- Pereira DA, Aguiar JAK, Hagiwara MK, *et al.* (2004). Changes in cat urinary glycosaminoglycans with age and in feline urologic syndrome. *Biochim Biophys Acta-Gen Subj*.1672:1–11.
- Persson K, Andersson KE (1994). Non-adrenergic, noncholinergic relaxation and levels of cyclic nucleotides in the rabbit lower urinary tract. *Eur J Pharmacol*. 268: 159±67.
- Petrovic-Kosanovic D, Velickovic K, Koko V, Jasnic N, Cvijic G, Milošević M (2012). Effect of acute heat stress on rat adrenal cortex - a morphological and ultrastructural study. *Cent. Eur. J. Biol*. 7(4): pp 611-619.
- Petruska JC, Mendell LM (2004). The many functions of nerve growth factor: Multiple actions on nociceptors. *Neurosci Lett*. 361:168–71.
- Pinheiro AP (2009). Doença do tracto urinário inferior felídeo: um estudo retrospectivo. *Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária*. Vila Real: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.
- Polito A, Lorin De La Grandmaison G, Mansart A, Louiset E, Lefebvre H, Sharshar T, Annane D (2010). Human and experimental septic shock are characterized by depletion of lipid droplets in the adrenals. *Intensive Care Med*. 36(11):1852-8.
- Polito A, Sonnevile R, Guidoux C, *et al.* (2011). Changes In CRH And ACTH Synthesis during experimental and human septic shock. *PLoS One*. 6(11):e25905.
- Pontier D, Fouchet D, Bahi-Jaber N, Poulet H, Guiserix M, Natoli E, Sauvage F. (2009). When domestic cat (*Felis silvestris catus*) population structures interact with their viruses. *Comptes Rendus Biologies*, 332(2– 3), pp. 321-328.

Press SM, Moldwin R, Kushner L, *et al.* (1995). Decreased expression of GP-51 glycosaminoglycan in cats afflicted with feline interstitial cystitis. *J Urol.* 153:288A.

Pruett SB (2003). Stress and the immune system. *Pathophysiology*, 9(3), pp. 133-153.

Quimby JM, Smith ML, Lunn KF (2011). Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(10), pp. 733-737.

Ramos D, Arena MN, Reche-Junior A, Daniel AGT, Albino MVC, Vasconcellos AS, Viau P, Oliveira CA (2012). Factors affecting faecal glucocorticoid levels in domestic cats (*Felis catus*): a pilot study with single and large multi-cat households. *Animal Welfare*, 21(2), pp. 285-291.

Ramos D, Reche-Junior A, Fragoso PL, Palme R, Yanasse NK, Gouvêa VR, Beck A, Mills DS (2013). Are cats (*Felis catus*) from multi-cat households more stressed? Evidence from assessment of fecal glucocorticoid metabolite analysis. *Physiology & Behavior*, 122, pp. 7275.

Ramos MI, Tak PP, Lebre MC (2014). Fms-like tyrosine kinase 3 ligand-dependent dendritic cells in autoimmune inflammation. *Autoimmun Rev*; 13:117–124.

Rand JS, Kinnaird E, Baglioni A, Blackshaw J, Priest J (2002). Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *J Vet Intern Med* 16: 123-132.

Randich A, Uzzell T, DeBerry JJ, *et al.* (2006). Neonatal urinary bladder inflammation produces adult bladder hypersensitivity. *J Pain*;7:469–479.

Reche AJ, Buffington CA (1998). Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus of cats with interstitial cystitis. *J Urol*;159:1045–1048.

Reche AJ, Hagiwara MK (2001). Histopatologia e morfometria da bexiga de gatos com doença idiopática do trato urinário inferior (DITUI). *Ciência Rural*;31:1045–1049.

Rehnberg, L.K., Robert, K.A., Watson, S.J. & Peters, R.A. (2015). The effects of social interaction and environmental enrichment on the space use, behaviour and stress of owned housecats facing a novel environment. *Applied Animal Behaviour Science*, 169, pp. 51-61.

Reynolds BS, Boudet KG, Faucher MR, Germain C, Geffre A, Lefebvre HP (2007). Comparison of a new device for blood sampling in cats with a vacuum tube collection system-plasma biochemistry, haematology and practical usage assessment. *J Fel Med Surg* 9: 382-386.

Riegle GD (1973). Chronic stress effects on adrenocortical responsiveness in young and aged rats, *Neuroendocrinology*, 11, 1-10.

Romeo (2004). Physiological stress in ecology: lessons from biomedical research. *Trends Ecol Evol* 19: 249-255.

Romero LM, Butler LK (2007). Endocrinology of Stress. *International Journal*, 20(2), 89–95.

Roppolo JR, Tai C, Booth AM, *et al.* (2005). Bladder A-delta afferent nerve activity in normal cats and cats with feline interstitial cystitis. *J Urol.* 173: 1011-1015.

Rosol TJ, Yarrington JT, Latendresse J, Capen CC (2001). Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity. *Toxicol. Pathol.* 29: 41–48.

Roulin A, Almasi B, Rossi-Pedruzzi A, Ducrest A-L, Wakamatsu K, Miksik I, Blount JD, Jenni-Eiermann S, Jenni L. Corticosterone mediates the condition-dependent component of melanin-based coloration. *Anim Behav* 2008;75:1351–1358.

Russell ES (1949). A quantitative histological study of the pigment found in the coat color mutants of the house mouse. II. Estimates of the total volume of pigment. *Genetics*;33: 228 –236.

Salman MD, Hutchison J, Ruch-Gallie R, Kogan L, New JC, Kass PH, Scarlett JM (2000). Behavioral reasons for relinquishment of dogs and cats to 12 shelters. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 3(2), pp. 93–106.

Sant GR (1997). *Interstitial Cystitis*. Philadelphia:Lippincott-Raven. p. 284.

Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions, *Endocr. Rev.* 21: 55/89.

Schatz S, Palme R (2001). Measurement of faecal cortisol metabolites in cats and dogs: a non-invasive method for evaluating adrenocortical function. *Veterinary research communications*, 25(4), pp. 271-287.

Schur EA, Afari N, Furberg H, Olarte M, Goldberg J, Sullivan PF, *et al.* (2007). Feeling bad in more ways than one: comorbidity patterns of medically unexplained and psychiatric conditions. *J Gen Intern Med*; 22: 818–821.

Scott S (2001). Developments in veterinary acupuncture. *Acupuncture in Medicine*, v.19, n.1, p.27-31.

Scrivani PV, Chew DJ, Buffington CA, *et al.* (1998). Results of doublecontrast cystography in cats with idiopathic cystitis: 45 cases (1993-1995), *J Am Vet Med Assoc*, 212:1907.

- Seawright A, Casey R, Kiddie J, Murray J, Gruffydd-Jones T, Harvey A, Hibbert A, Owen L (2008). A case of recurrent feline idiopathic cystitis: The control of clinical signs with behavior therapy. *Journal of Veterinary Behavior*, v. 3, p. 3238.
- Sellers RS, Morton D, Michael B, Roome N, Johnson JK, Yano BL, Perry R, Schafer K (2007). Society of Toxicologic Pathology position paper: organ weight recommendations for toxicology studies. *Toxicol. Pathol.* 35: 751–755.
- Siegford JM, Walshaw SO, Brunner P, Zanella AJ (2003). Validation of a temperament test for domestic cats. *Anthrozoos*, 16(4), pp. 332-351.
- Silva M, Ferreira L, Santos-Sousa C, Gomes M, Palhano H, Abidu-Figueiredo M (2016). Morfologia e morfometria das glândulas adrenais em gatos através da ultrassonografia. *Rev. Bras. Med. Vet.*, 38(1):91-98.
- Skoff AM, Adler JE (2006). Nerve growth factor regulates substance P in adult sensory neurons through both TrkA and p75 receptors. *Exp Neurol.* 197:430–6.
- Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 2004;84:1155–1228.
- Slominski A, Zbytek B, Semak I, Sweatman T, Wortsman J (2005). CRH stimulates POMC activity and corticosterone production in derman fibroblastos. *J Neuroimmunol*; 162: 97-102.
- Soennichsen S, Chamove AS (2002). Responses of cats to petting by humans. *Anthrozoos*; 15: 258–265.
- Sparkes AH, Adams DT, Douthwaite JA, Grufiydd-Jones TJ (1990). Assessment of adrenal function in cats: Response to intravenous synthetic ACTH. *Journal of Small Animal Practice*, 31(1), pp. 1-4.
- Stalder T, Kirschbaum C (2012). Analysis of cortisol in hair –State of the art and future directions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(7), pp. 1019-1029.
- Stanford SC (1995). Central noradrenergic neurones and stress. *Pharmacol. Ther.* 68: 297.
- Stella J, Croney C, Buffington CA (2013). Effects of stressors on the behavior and physiology of domestic cats. *Appl Anim Behav Sci.* January 31; 143(2-4): 157–163
- Stella JL, Buffington CAT (2014). Individual and environmental effects on health and welfare. In D. C. Turner, & P. Bateson, *The Domestic Cat: The Biology of its Behaviour*. (3rd ed.) (pp. 83-100). New York, United States of America: Cambridge University Press.



Stella JL, Lord LK, Buffington CAT (2011). Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with interstitial cystitis. *J Am Vet Med Assoc*; 238: 67–73.

Sun NN, Wong SS, Keith I, *et al.* (2004). Tachykinin substance P depletion by capsaicin exacerbates inflammatory response to sidestream cigarette smoke in rats. *Toxicology*. 201:39–50.

Sutherland-Smith J, Penninc D (2015). Bladder and urethra in Atlas of Small Animal Ultrasonography, Second Edition. Pp 363-377.

Swain MG (2000). Fatigue in chronic disease. *Clin Sci*.99(1):1-8.

Sykes JE (2010). Immunodeficiencies Caused by Infectious Diseases. *Veterinary Clinics of North America -Small Animal Practice*, 40(3), pp. 409-423.

Tanaka A, Wagner D, Kass PH, Hurley KF (2012). Associations among weight loss, stress, and upper respiratory tract infection in shelter cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240, pp. 570-576.

Takeshige C, *et al.* (1993). The acupuncture point and its connecting central pathway for producing acupuncture analgesia. *Brain Research Bulletin*, v.30, n.1-2, p.53-67.

Theoharides TC, Papaliodis D, Tagen M, *et al.* (2005). Chronic fatigue syndrome, mast cells, and tricyclic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 25:515–520.

Toats F (1995). Introduction. In: *STRESS Conceptual and Biological Aspects*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, pp. 1-30.

Tominaga M, Wada M, Masu M (2001). Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98: 6951– 6956.

Trepanier LA (2015). Maropitant: Novel Antiemetic. *Clinician's Brief*, pp 75-77. Disponível em [https://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/attachments/Pharm\\_Maropitant%20Novel%20Antiemetic.pdf](https://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/attachments/Pharm_Maropitant%20Novel%20Antiemetic.pdf), acessado a 27/2/2018.

Tsigos C, Chrousos GP (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 865-871.

- Turrin NP, Rivest S (2004). Unraveling The molecular details involved in the intimate link between the immune and neuroendocrine systems. *Exp Biol Med* (Maywood). 229(10):996–1006.
- Uetake K, Goto A, Koyama R, Kikuchi R, Tanaka T (2013). Effects of single caging and cage size on behavior and stress level of domestic neutered cats housed in an animal shelter. *Animal Science Journal*, 84(3), pp. 272-274.
- Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, Choi DC, Engeland WC, Herman JP (2006). Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am.J.Physiol.Endocrinol. Metab.* 291: E965–73.
- Vinke CM, Godijn LM, Van der Leij WJR (2014). Will ahiding box provide stress reduction for shelter cats? *Applied Animal Behaviour Science*, 160, pp. 86-93.
- Vlaskovska M, Kasakov L, Rong W, Bodin P, Bardini M, Cockayne DA, Ford PDW, Burnstock G (2001). P2X3 knock-out mice reveal a major sensory role for urothelially released ATP. *J Neurosci.* 21: 5670–5677.
- Wallius BM, Tidholm AE (2009). Use of pentosan polysulphate in cats with idiopathic, nonobstructive lower urinary tract disease: a doubleblind, randomised, placebo-controlled trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 11, 409-412.
- Wamsley H, Alleman R (2007). Complete urinalysis. Elliott J and Grauer GF (eds). *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology*. 2nd ed. India: Replika Press pp 87–115.
- Wang E *et al.* (2005). ATP and purinergic receptordependent membrane traffic in bladder umbrella cells. *J Clin Invest.* 115: 2412–2422.
- Waskow C, Liu K, Darrasse-Jeze G, *et al.* (2008). The receptor tyrosine kinase Flt3 is required for dendritic cell development in peripheral lymphoid tissues. *Nat Immunol*;9:676–683.
- Weissova T, Norsworthy GD (2011) Feline Idiopathic Cystitis. In *The Feline Patient*, Norsworthy, G.D., Grace, S.F., Crystall, M.A. & Tilley, L.P., Wiley-Blackwell, Iowa, 4<sup>a</sup> ed., pp. 176-178.
- Welk KA, Buffington CAT (2003). Effect of interstitial cystitis on central neuropeptide and receptor immunoreactivity in cats. In: Nyberg L, ed. *Research Insights into Interstitial Cystitis*. Alexandria, VA: National institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 74.
- Westropp, JL (2007a). Feline Idiopathic Cystitis: Current information and how it applies to treatment. *Proceeding of the North American Veterinary Conference*.

Westropp JL (2014) Feline idiopathic cystitis: Evidence-based management. Scientific Proceedings Hill's Global Symposium on Feline Lower Urinary Tract Health, Praga, República Checa, pp. 3135

Westropp JL (2008). Feline idiopathic cystitis: pathophysiology and management. Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress. Dublin, Ireland.

Westropp JL (2007). How I approach... Cats with lower urinary tract signs. Veterinary Focus. Vol 17 No 1.

Westropp JL (2011). Recent Developments in Diagnosis and Management of Feline Interstitial Cystitis. Proceedings of the Southern European Veterinary Conference. Barcelona, Spain.

Westropp JL, Buffington CAT (2003a). Cerebrospinal fluid corticotrophin releasing factor and catecholamine concentrations in healthy cats and cats with interstitial cystitis. In: Nyberg L, ed. Research Insights into Interstitial Cystitis. Alexandria, VA: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 72.

Westropp JL, Buffington CAT (2003b). Effect of a corticotrophin releasing factor (crf) antagonist on hypothalamic-pituitary-adrenal activation in response to crf in cats with interstitial cystitis. In: Nyberg L, ed. Research Insights into Interstitial Cystitis. Alexandria, VA: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 73.

Westropp JL., Buffington CA (2006). Etiopathogenesis of Feline Idiopathic Cystitis in Consultations in Feline Internal Medicine Vol.5. Elsevier Saunders. St Louis, Missouri. 435-439.

Westropp JL, Buffington CA (2004). FIC: current understanding of pathophysiology and management. Vet Clin North Am Small Anim Pract; 34 (4): 1043-55.

Westropp JL, Buffington CA (2010) Lower Urinary Tract Disorders in Cats. In Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger, S.J. & Feldman, E.C., Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, Canadá, 7<sup>a</sup> ed., Vol. II, pp. 2069

Westropp JL, Buffington CA, Chew DJ (2005). Feline lower urinary tract diseases. In: Ettinger SJ and Feldman EC (eds). Textbook of veterinary internal medicine. 6th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders, pp 1818–1850.

Westropp JL, Kass PH, Buffington CA (2006). Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. AJVR. Vol 67, No. 4: 731- 736.

Westropp JL, Kass PH, Buffington CA (2007). In vivo evaluation of the alpha-2 adrenoceptors in cats with idiopathic cystitis. Am J Vet Res. 68:203–207.

Westropp JL, Welk KA, Buffington CA (2003). Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis. *J Urol*. 170: 2494–2497.

Willemse T, Vroom MW, Mol JA, Rijnberk A (1993). Changes in plasma cortisol, corticotropin and alpha-melanocyte-stimulating hormone concentrations in cats before and after physical restraint and intradermal testing. *Am J Vet Res* 54: 69-72.

Winter MD (2009). Ultrasonography in Practice: Practical Considerations. *Clinician's Brief*. Disponível em <https://www.cliniciansbrief.com/article/ultrasonography-practice-practical-considerations> (acedido em 1/11/2018).

Yarrington JT, Latendresse JR, Capen C (1997). Toxic responses of the adrenal cortex. In *Comprehensive Toxicology*, Sipes IG, McQueen CA, Gandolfi AG (eds). Elsevier: Oxford; 637–648.

Young KM, Walker SL, Lanthier C, Waddell WT, Monfort SL, Brown JL (2004). Noninvasive monitoring of adrenocortical activity in carnivores by fecal glucocorticoid analyses. *Gen Comp Endocrinol*.137(2):148-65.

Yunus MB (2008). Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*; 37: 339–352.

Zatelli A, D'Ippolito P, Fiore I, Zini E (2007). Ultrasonographic evaluation of the size of the adrenal glands of 24 diseased cats without endocrinopathies. *The Veterinary Record* 160, 658- 660.

Zhang X, Bai X (2014). New therapeutic uses for an alpha adrenergic receptor agonist – Dexmedetomidine in pain management. *Neurosci Lett*; 561: 7–12.

Zimmer C, Hoerauf A, Reusch C (2000). Ultrasonographic examination of the adrenal gland and evaluation of the hypophyseal-adrenal axis in 20 cats. *Journal of Small Animal Practice*; 41: 156-160.

**Cat Stress Score**

i: (or unspecified) = cat is inactive, a: = cat is active





(From Kassler & Turner 1997)

Score	Body	Stomach	Legs	Tail	Head	Eyes	Pupils	Ears	Whiskers	Vocal	Activity
1. Fully Relaxed	Laid out on side or on back	Exposed, slow ventilation	Fully extended	Extended or loosely wrapped	Laid on surface with chin up or on surface	Closed or half opened, may be blinking slowly	Normal	Half-back (normal)	Lateral (normal)	None	Sleeping or resting
2. Weakly Relaxed	i: laid ventrally or half on side or sitting a: standing or moving, back horizontal	Exposed or not, slow or normal ventilation	i: bent, hind legs may be laid out A: when standing, extended	i: extended or loosely wrapped downwards a: up or loosely downwards	Laid on surface or over the body, some movement	Closed, half opened or normal opened	Normal	Half-back or erected to front or back and forward on head	Lateral or forward	None	Sleeping, resting, alert or active, may be playing
3. Weakly Tense	i: laid ventrally or sitting a: standing or moving, body behind lower than in front	Not exposed, normal ventilation	i: bent a: when standing, extended	May be twitching i: on the body or curved backwards a: up or tense downwards	Over the body, some movement	Normal opened	Normal	Half-back or erected to front or back and forward on head	Lateral or forward	Meow or quiet	Resting awake or actively exploring
4. Very Tense	i: laid ventral, rolled or sitting a: standing or moving, body behind lower than in front	Not exposed, normal ventilation	i: bent a: when standing, hind legs bent in front extended	i: close to the body a: tense downwards or curled forward, may be twitching	Over the body or pressed to body, little or no movement	Widely open or pressed together	Normal or partially dilated	Erected to front or back, or back and forward on head	Lateral or forward	Meow, plaintive meow or quiet	Cramped sleeping, resting or alert may be actively exploring, trying to escape
5. Fearful, Stiff	i: laid ventrally or sitting a: standing or moving, body behind lower than in front	Not exposed, normal or fast ventilation	i: bent a: bent near to surface	i: close to the body a: curled forward close to the body	On the plane of the body, less or no movement	Widely opened	Dilated	Partially flattened	Lateral or forward or back	Plaintive meow, yowling, growling or quiet	Alert, may be actively trying to escape
6. Very Fearful	i: laid ventrally or crouched directly on top of all paws, may be shaking a: whole body near to ground, crawling, may be shaking	Not exposed, fast ventilation	i: bent a: bent near to surface	i: close to the body a: curled forward close to the body	Near to surface, motionless	Fully opened	Fully dilated	Fully flattened	Back	Plaintive meow, yowling, growling or quiet	Motionless, alert or actively prowling
7. Terrified	Crouched directly on top of all fours, shaking	Not exposed, fast ventilation	Bent	Close to the body	Lower than the body, motionless	Fully opened	Fully dilated	Fully flattened back on head	Back	Plaintive meow, yowling, growling or quiet	Motionless

## Anexo II

### HEALTH HISTORY QUESTIONNAIRE

Date: \_\_\_\_\_

Your Last Name:		Country:	Postal Code:	Cat's Name:
Description: Breed:		Color:	Date of Birth: mm/yyyy	Weight: <input type="checkbox"/> lb <input type="checkbox"/> kg
Owned for? _____ years, _____ months;		Sex: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Neutered? If yes, Date: mm/yyyy		
Declawed? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes, <input type="checkbox"/> Front only <input type="checkbox"/> All four paws				
<b>Body Condition (please check box that looks most like your cat):</b>				
<input type="checkbox"/> Skinny 	<input type="checkbox"/> Lean 	<input type="checkbox"/> Moderate 	<input type="checkbox"/> Stout 	<input type="checkbox"/> Obese 
<b>Health, Medication, and Diet Information</b>				
Previous Illnesses or Surgeries:				
Current Medications:				
Please check the boxes that best apply to your cat.				
Diet: (please be as specific a name as you can ex: Buckeye Best (company) Adult Chicken and Rice (flavor))				
Wet Food (Name):		<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> 25% <input type="checkbox"/> 50% <input type="checkbox"/> 75% <input type="checkbox"/> 100%		
Dry Food (Name):		<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> 25% <input type="checkbox"/> 50% <input type="checkbox"/> 75% <input type="checkbox"/> 100%		
<b>General Information</b>				
How many hours each day, on average does your cat spend indoors? <input type="checkbox"/> Indoor Only <input type="checkbox"/> 18-24 <input type="checkbox"/> 12-18 <input type="checkbox"/> 6-12 <input type="checkbox"/> 0-6				
Is time outside supervised? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No				
If you have more than one cat, what is their relationship? <input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Littermate <input type="checkbox"/> Sibling <input type="checkbox"/> Parent-Offspring				
<input type="checkbox"/> Other:				
Where did you obtain your cat (source)?				
<input type="checkbox"/> Gift		<input type="checkbox"/> Purchased from a pet shop		<input type="checkbox"/> Shelter/rescue organization
<input type="checkbox"/> Purchased from a friend		<input type="checkbox"/> Offspring from a pet I already own(ed)		<input type="checkbox"/> Stray/orphan
<input type="checkbox"/> Purchased from a breeder		<input type="checkbox"/> Other:		
Does your cat frequently (please check all that apply):				
<input type="checkbox"/> Try to escape		<input type="checkbox"/> Pace at outside doors		<input type="checkbox"/> Cry at outside doors
<input type="checkbox"/> Act fearful		<input type="checkbox"/> Act friendly		<input type="checkbox"/> Follow owners around the home
<input type="checkbox"/> Act "depressed" (little interest in feeding, grooming, environment, etc.)		<input type="checkbox"/> Destroy things when left alone		
Chase or attack: <input type="checkbox"/> humans (hands, feet, ankles), <input type="checkbox"/> other animals				
<b>Housing:</b>				
Apartment: <input type="checkbox"/> Studio <input type="checkbox"/> 1-2 bedroom(s) <input type="checkbox"/> 3 or more bedrooms				
Number of floors or levels of the home the cat has access to: _____				
House: <input type="checkbox"/> Attached/twin duplex <input type="checkbox"/> Attached, 3 or more units <input type="checkbox"/> Single <input type="checkbox"/> Other:				
Total Cats:	Total Dogs:	Other Pets:		
Other People:				

Please help us understand what your cat does around the house by checking the box next to each behavior that best describes how commonly your cat does each of the behaviors described below.

Does your cat:	All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little bit of the time	None of the time	Does Not Apply
Leave household articles (furniture, drapes, clothing, plants, etc.) alone.							
Eat small amounts calmly at intervals throughout the 24-hour day.							
Drink small amounts calmly at intervals throughout the 24-hour day.							
Use the litterbox.							
Get along with people in the home.							
Get along with other pets in the home.							
Remain calm when left alone.							
Stay relaxed during normal, everyday handling (grooming, petting).							
Calm down quickly if startled or excited.							
React calmly to everyday events (telephone or doorbell ringing).							
Play well with people.							
Play well with other family cats.							
Show affection without acting clingy or annoying.							
Tolerate confinement in a carrier (including travel).							
Groom entire body calmly.							
Use scratching posts.							
Play with toys.							
Comments; anything else your cat regularly does or does not do that you think might be helpful for us to know about?							

**Directions:** For items below, please use the following choices to describe how often your pet experiences the symptom, adding comments/explanation as appropriate.

Score:	0 = It NEVER happens.	3 = It happens at least ONCE per MONTH
	1 = It has happened at least ONCE	4 = It happens at least ONCE per WEEK
	2 = It happens at least ONCE per YEAR	5 = It happens DAILY

SCORE	How often does your cat:	Comments/Explanation
✓	Cough	
✓	Sneeze	
✓	Have discharge from the nose	
✓	Have difficulty breathing	
✓	Stop eating	
✓	Vomit <input type="checkbox"/> food <input type="checkbox"/> hair <input type="checkbox"/> bile <input type="checkbox"/> other	
✓	Have hairballs	
✓	Have diarrhea	
✓	Have constipation	
✓	Defecate outside the litter box	
✓	Strain to urinate	
✓	Have frequent attempts to urinate	
✓	Urinate outside of the litter box	
✓	Have blood in the urine	
✓	Spray urine	
✓	Groom more than cats usually do	
✓	Shed more than cats usually do	
✓	Scratch him/herself more than cats usually do	
✓	Have discharge from eyes	
✓	Seem fearful	
✓	Seem easily startled	
✓	Seem to need a great deal of contact or attention	
✓	Destroy things when left alone	

Please check any of the following diseases your cat has been diagnosed with:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Periodontal (dental) disease    | <input type="checkbox"/> Asthma            |
| <input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease      | <input type="checkbox"/> Skin disease      |
| <input type="checkbox"/> Allergies                       | <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus |
| <input type="checkbox"/> Cardiomyopathy (heart problems) | <input type="checkbox"/> Obesity           |
| <input type="checkbox"/> Other: _____                    |  |

Please write any additional comments about your pet's health below:

**By submitting this form, you agree that anonymous information from it may be used for cat health-related research.**